Aus der Rheinischen Landesklinik in Köln-Merheim
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Bergener

Zur klinischen Wirksamkeit der „Geriatrika": Kritische Durchsicht der Literatur zu Procain, Nikotinsäure, Papaverin, Cyclandelat und Piracetam

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Wolfgang F. Kukuk

1983

Aus der Rheinischen Landesklinik in Köln-Merheim
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Bergener

Zur klinischen Wirksamkeit der „Geriatrika": Kritische Durchsicht der Literatur zu Procain, Nikotinsäure, Papaverin, Cyclandelat und Piracetam

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Wolfgang F. Kukuk

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Bergener

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Heinrich

Meiner Frau Chun Ae
und meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einführung	1
II.	Zusammenstellung und Diskussion der Arbeiten über die Wirksamkeit von	
	1. Procain	3
	2. Nikotinsäure	14
	3. Papaverin und Cyclandelat	31
	4. Piracetam	62
III.	Diskussion der Ergebnisse	72
IV.	Zusammenfassung und Ausblick	78
V.	Literatur	82

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0078

I. Einführung

Die moderne Medizin der Industrieländer ließ in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung der Bevölkerung explosionsartig ansteigen. Mit dem höheren Durchschnittsalter entstanden völlig neue medizinische Probleme in früher nicht gekanntem Ausmaß. Dies betrifft besonders die geriatrische Pharmakotherapie.

Während auf der einen Seite die rein somatischen Aspekte der Geriatrie weitgehendst beherrschbar scheinen, wie z.B. die Digitalisierung bei der Myocardinsuffizienz, sind andererseits die mehr psychiatrischen Probleme des Alterns noch nicht über das Stadium der experimentellen Therapie hinausgekommen. Die Ursache hierfür ist vielgestaltig. Auf der einen Seite ist das Altern ein komplexes physiologisches Geschehen, das nur in Ausnahmefällen Krankheitswert erreichen sollte, auf der anderen Seite jedoch ist der moderne Mensch in unserer heutigen Gesellschaft nicht mehr bereit, den Zustand reduzierter körperlicher und geistiger Fähigkeiten im Alter als unabänderlich hinzunehmen.
Die merkantilen Interessen einiger medizinischer und pharmazeutischer Randgruppen nutzen nun diesen Freiraum, indem sie mit nicht haltbaren Versprechungen versuchen, Profite aus den Problemen des alternden Menschen zu ziehen. Dies aber führt gleichzeitig dazu, daß die wissenschaftliche Forschung vieler ernsthafter Mediziner leicht in ein suspektes Licht geraten kann.
Gleichzeitig ist es außerordentlich schwierig, bei dieser komplexen Problematik den therapeutischen Wert verschiedener geriatrischer Pharmaka eindeutig nachzuweisen.
Dies zusammen mag den weitverbreiteten therapeutischen Nihilismus der Ärzteschaft gegenüber den psychiatrisch-geriatrischen Problemen bedingen.
Aufgabe dieser Arbeit ist es nun, die Ergebnisse verschiedener Veröffentlichungen über eine Reihe von Geriatrika zusammenzustellen, ihre wissenschaftliche Haltbarkeit zu überprüfen und

Ansätze für den Wert verschiedener Therapiemaßnahmen zu finden.

Zu dieser Arbeit herangezogen wurden die Veröffentlichungen, die vom "Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information" für die Jahre 1966 bis Oktober 1978 angegeben wurden.
Einbezogen wurden die Arbeiten über folgende Geriatrika:

a) MAO-Hemmer (reversibel)

1. Procain

b) Durchblutungsfördernde und vasodilatorisch wirkende Substanzen, soweit sie sich auf die Wirkung bei Patienten mit diffuser zerebro-vaskulärer Insuffizienz beziehen.

2. Nikotinsäure
3. Papaverin
4. Cyclandelat

c) Psychopharmaka

5. Piracetam

II. Zusammenstellung und Diskussion der Arbeiten über die Wirksamkeit von

1. Procain und procainhaltige Kombinationsgeriatrika

Seit Ana Aslan 1946 in Rumänien das erste Mal über ihre Erfahrungen mit Procainhydrochlorid als Geriatrikum berichtete[1] und diese 1956 in ihrer Schrift unter dem anspruchsvollen Titel: "A new method for a prophylaxis und treatment of aging with Novocaine-Eutropic and rejuvenating effects"[2] erweiterte, zählt die Procaintherapie zu den umstrittensten Gebieten der Geriatrie.

Da diese frühen Arbeiten mit positiven Ergebnissen noch nicht unter objektiven Doppelblindmethoden entstanden, sind sie in ihrer Beweiskraft anzuzweifeln. Darüber hinaus begründet sich die weitgehend ablehnende Einstellung zur Procaintherapie darin, daß die meisten der frühen Arbeiten zu diesem Problem, die unter Doppelblindmethoden speziell im anglikanischen Sprachraum entstanden sind, den therapeutischen Wert des Procains bezweifeln ließen, da sie zu eindeutig negativen Ergebnissen kamen[3-8]. Jedoch kamen auch zu der Zeit schon eine Reihe anderer Autoren unter Doppelblindmethodik zu positiveren Ergebnissen. Kral et al.[9] fand ähnlich wie Smigel et al.[10] eine Besserung der Stimmungslage, der Aktivität und der depressiven Symptome. Long und Gislason[11] bescheinigten der Procaintherapie Erfolge in den Bereichen Orientierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Abrams et al. [12] gehen von der Theorie aus, daß die negativen Ergebnisse der früheren Arbeiten darauf zurückzuführen sind, daß nicht die rumänische Originalzubereitung nach Prof. Aslan benutzt wurde,und stellen ihre Überlegenheit in einem Doppelblindversuch fest.

Auch in den von mir ausführlich behandelten Arbeiten, die seit 1966 erschienen sind, läßt sich nicht unbedingt ein eindeutiger Trend ablesen, zumal die Auswertung noch kompliziert wird durch die Verschiedenheit der benutzten Zubereitungen (kein Monopräparat) und die Verschiedenheit der Applikationsform (i.m., per os).

Die am weitesten verbreitete und in den Arbeiten am häufigsten beschriebene Therapieform mit einem procainhaltigen Kombinationsgeriatrikum ist die Originalzubereitung nach Prof. Aslan. Hierbei handelt es sich um eine 2 %-ige Procainlösung in stabilisierter Zubereitung mit verschiedenen, nicht pharmakologisch wirksamen Zusätzen. Eine Überlegenheit dieser galenischen Zubereitung zur intramuskulären Injektion scheint offensichtlich, ohne daß dafür eine Erklärungsmöglichkeit genannt werden kann.
Wissenschaftlich unanzweifelbar sind hier nur die Ergebnisse zweier Arbeiten von MacFarlane[13, 14]. Der Autor weist in seiner Arbeit nach, daß Procainhydrochlorid, speziell in der amerikanischen Zubereitung des Gerovital H3^{R}, eine Monoaminooxidase hemmende Wirkung besitzt. In vitro vergleicht er die MAO-hemmenden Wirkungen von Gerovital H3 und Procainhydrochlorid (Novocain) gegen den bekannten irreversiblen MAO-Hemmer Iproniazid auf den Serotonin- und Kynumarinmetabolismus unter aus Rattenhirnen gewonnener MAO.

MacFarlane kommt zu dem Ergebnis, daß Gerovital H3^{R} ein besserer MAO-Hemmer ist als das übliche Procainhydrochlorid, jedoch schwächer als Iproniazid. Darüber hinaus scheint Procain eine selektive Affinität zu bestimmten Formen der vielfältigen Monoaminooxidasen zu haben.
In Fortführung seiner ersten Arbeit über die MAO-hemmende Wirkung von Procain untersucht der Autor, um welche pharmakodynamische Art der Hemmung es sich hierbei handelt.
Gereinigte mitochondriale MAO aus Rattenhirnen wurde benutzt, um in vitro Kynumarin in 4-Hydroxychinolin zu metabolisieren. Gerovital H3 und der irreversible, gemischt kompetitiv-nichtkompetitive MAO-Hemmer Iproniazid wurden in verschiedenen Konzentrationen der Reaktion zugegeben.
Die Ergebnisse lassen sich dahingehend interpretieren, daß es sich beim Procain (GH3) um einen schwachen, reversiblen, rein kompetitiven MAO-Hemmer handelt.
Dies würde auch erklären, warum Procain im Gegensatz zu den bekannten MAO-Hemmern keine starken zentralnervösen und car-

diovasculären Nebenwirkungen zeigt.
Im Gegensatz zu diesen beiden biochemischen Untersuchungen sind die Ergebnisse der folgenden klinischen Arbeiten ungleich schwieriger zu überschauen.
Zdichynec[15] beobachtete über einen Zeitraum von 5 Jahren 173 Patienten in Alter zwischen 50 und 80 Jahren mit diffuser Arteriosklerose, die 3 mal wöchentlich mit 100 mg Novocain in 5 ml Lösung in Folgeserien von 12 intramuskulären Injektionen in 3 bis 5 Zyklen insgesamt behandelt wurden. Später wurde dann das Originalpräparat GH3 in der rumänischen Zubereitung verwendet. Eine vergleichbare Kontrollgruppe von 85 Probanden erhielt ein analoges Placebo.

Unter Doppelblindmethodik wurden folgende Parameter ausgewertet:

a) Geriatrische Quantifikationsskale (Crighton)
b) Klinische Ergebnisse: EKG, Lipidspektrum, Test des vegetativen Gleichgewichts, Index K/Ca.

In diesen Bereichen konnte bei 46 % der Verumgruppe gegenüber 5 % der Probanden in der Placebogruppe eine deutliche und wesentliche, bei 28 % (gegenüber 33 % in der Placebogruppe) eine teilweise Besserung, registriert werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $p < 5$ %.
Der Autor konstatiert eine wesentliche Besserung des psychischen Zustandes bei Cerebralsklerotikern und günstigste Effekte bei vegetativen Symptomen sowie bei ischämischen Herzkrankheiten.

Die Besonderheit der Arbeit von Kurlan und Hayman[16] über die antidepressive Wirksamkeit des Procain in der Zubereitung des Gerovital H3^{R} (in Rumänien produziert) liegt in der strengen Auswahl der Probanden. Es wurden nur nicht stationär behandelte und somit sich wohl auch in einem besseren Allgemeinzustand befindliche Patienten ab einem Lebensalter von bereits 45 Jahren (Durchschnitt 58,5 Jahre) herangezogen, die unterschied-

liche Formen und Schweregrade der Depression zeigten, jedoch keine Schizophrenie oder Demenz. Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten, die unfähig zur spontanen Konversation oder Aktivität waren.
Die Probanden erhielten im Doppelblindverfahren ein Placebo bzw. als Verum Gerovital H3^{R} über 4 Wochen in einer Gesamtdosis von 2100 mg intramuskulär injiziert.
Die Beurteilung des Zustandes der Depression erfolgte nach 3 objektiven Parametern:

1. Clinical Global Impression (CGI)
2. Hamilton Rating Scale of Depression (HRD)
3. Zung Self-rating Depression Scale (SDS)

Vor der Behandlung zeigten Placebo- und Verumgruppe analoge Werte im Durchschnitt des Alters, der CGI, der HRD und der SDS.
Die Untersuchungen erfolgten wöchentlich bis zum Abschluß der Studie.
In der ausführlich dargestellten Statistik (t-Test) zeigten sich signifikante Verbesserungen der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe in allen gemessenen Parametern im gleichen Verhältnis.
Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Der Autor kommt zu dem Ergebnis, daß es sich bei dem Gerovital H3^{R} in der rumänischen Zubereitung um ein effizientes Mittel zur Behandlung milder bis mäßiger Depressionen handelt.

In einer zwar unter Doppelblindmethodik entstandenen, aber dennoch aufgrund verschiedener Mängel kaum verwertbaren Studie kommt Jansen[17] zu dem Ergebnis, daß die Symptome Antriebsschwäche, Kontaktschwäche, depressive Verstimmung, Durchschlafstörung, rasche Ermüdbarkeit und Appetitmangel geriatrischer Patienten sich unter der Behandlung mit Gerigoa-Depot^{R} deutlich gegenüber der Placebogruppe besserten. Auch sei das Originalpräparat der Behandlung mit nur einzelnen Substanzen oder Substanzgruppen des Kombinationspräparates überlegen. Als

Mängel dieser Arbeit sind anzuführen:

1. Die Überprüfung erfolgte lediglich anhand nicht objektivierbarer Schätzskalen allein durch den Autor selbst und durch in solchen Aufgaben wohl nur mangelhaft erfahrenes Pflegepersonal.
2. In der mit dem Originalpräparat behandelten Gruppe lag der Prozentsatz der über 80-jährigen Probanden, von denen eine besondere Therapieresistenz erwartet werden darf, deutlich über dem der anderen Gruppen(21 gegenüber bis zu 39 %).
3. Die statistische Auswertung erfolgte nur durch die Berechnung der Mittelwerte.
4. Einzelne Gruppen, darunter die mit dem Originalpräparat behandelte, waren zahlenmäßig deutlich kleiner als die der anderen (bis fast zur Hälfte), so daß bei der o.a. Art der Auswertung in diesen Gruppen schon einzelne Abweichungen das Ergebnis deutlich stärker beeinflussen.

In einer Doppelblindstudie von Zung et al.[18] wurden 30 Patienten in einem Alter von über 60 Jahren mit zumindest mäßig ausgeprägter depressiver Symptomatik (3 auf einer 7-Punkte-Skala) in 3 Gruppen aufgeteilt und über 4 Wochen wie folgt behandelt:

1. Verumgruppe: 9 Probanden in einem Alter von 61 bis 77 Jahren (m = 68,5) wurden über 4 Wochen mit einer Gesamtdosis von 1500 bis 2100 mg Procain in der Zubereitung als GH3 behandelt.
2. Imipramingruppe: 11 Probanden erhielten über 4 Wochen eine tägliche Dosis von 61,6 bis 85,7 mg Imipramin, im Durchschnitt 74,8 mg/die.
3. Placebogruppe: 10 Probanden im Alter von 63 bis 74 Jahren (m = 68,7) erhielten über den gleichen Zeitraum ein Placebo.

Zu Beginn und am Ende der Studie wurden folgende Parameter getestet:

a) Psychiatrische Testverfahren: 1. Clinical Global Impression (CGI), 2. Depression Status Inventory (DSI), 3. Anxiety Status Inventory (ASI), 4. Self-Rating Depression Scale (SDS), 5. Self-Rating Anxiety Scale (SAS), 6. Mini-Mult.

b) Elektroencephalogramm (EEG)

c) Messung der cerebralen Durchblutung mit der Xe-133 Methode.

d) Körperliche Untersuchung, Blut- und Urinuntersuchungen, EKG.

Die Ergebnisse zeigten in der Procain-Gruppe - und erwartungsgemäß auch in der Imipramingruppe - im Vergleich vor und nach der Behandlung deutliche Verbesserungen der Werte auf den Schätzskalen zur Messung der depressiven Symptomatik im Gegensatz zur Placebogruppe. Weiterhin zeigte sich auf der SDS und SAS Procain dem Imipramin überlegen, insofern, als die Procain-Placebounterschiede signifikant waren, jedoch nicht die Imipramin-Placebounterschiede. Die Ergebnisse des Mini-Mult zeigten auf der D-Skala eine durchschnittliche Abnahme von 7,3 bei den GH3 Patienten, wohingegen in der Imipramin- und der Placebogruppe nur 1,6 bzw. 1,8 erreicht wurden. Die Verbesserungen unter einer GH3-Therapie ließen sich somit mit statistischer Signifikanz nachweisen.
Das EEG zeigte in allen Gruppen keine Veränderungen unter der Behandlung. Die Messung der cerebralen Durchblutung zeigte in der GH3- und der Placebogruppe nur einen minimalen Unterschied vor und nach der Behandlung, wohingegen in der Imipramingruppe sich eine Abnahme um 7 % zeigte.

In einer Arbeit unter Doppelblindverfahren untersuchten Zwerling et al.[19] die Wirksamkeit von Gerovital H3 in der amerikanischen Zubereitung an 60 Probanden, von denen jedoch nur 19 nach 6 Wochen und nach 12 Wochen nur noch 13 in der Auswertung verblieben. Bei den Probanden handelte es sich um bereits seit langem hospitalisierte geriatrische Patienten mit mittelgradig schwer ausgeprägten organischen Symptomen, die in den er-

sten 6 Wochen mit 3 mal 5 ml und in den zweiten 6 Wochen mit 3 mal 10 ml GH3^{R} bzw. NaCL-Lösung pro Woche intramuskulär behandelt wurden.

Getestet wurden folgende Parameter:

a) Geriatric Rating Scale (GRS)[20] für die tägliche personale und interpersonale Aktivität.

b) Geriatric Interpersonal Evaluation Scale (GIES)[21] als Index des cognitiven Verhaltens.

c) Brief Psychiatric Rating Scale[22] für die psychiatrische Entwicklung.

Die statistische Auswertung all dieser Parameter im t-Test zu Beginn der Studie, nach 6 und 12 Wochen, zeigte nur geringe Unterschiede zwischen Verum- und Placebogruppe. Die wenigen Unterschiede zeigten keine systematische Richtung.
Im Hinblick auf eine Indikation des GH3 als Antidepressivum verdient die Brief Psychiatric Rating Scale besondere Beachtung. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Cohen und Ditman[23] behandelten über 4 Wochen 17 gesunde Freiwillige, 17 psychiatrische Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern (verschiedene Schweregrade von Depression, Phobien, Impotenz und Drogenabhängigkeit) sowie 7 Patienten mit depressiver Symptomatik neben anderen chronischen, somatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, M. Parkinson, M. Reiter) im Alter von 40 bis 85 Jahren mit je 3 wöchentlichen Gerovital-H3-Injektionen. Die behaupteten Wirkungen des GH3 waren allen Probanden bekannt, sie willigten deswegen in diesen, nicht unter Doppelblindverfahren und ohne Placebokontrolle ablaufenden Versuch ein. Entsprechend beschrieben dann auch fast alle Probanden in dieser offenen klinischen Studie Verbesserungen ihres Zustandes.

In einer offenen Studie behandelten Sakalis et al.[24] 10 hospitalisierte geriatrische Patienten mit Zeichen von Depressionen

mit je 3 wöchentlichen Injektionen von 100 bis 200 mg Gerovital H3. Nach einer einwöchigen Placebogabe wurden die Probanden über 3 Wochen mit GH3 behandelt. Anschließend folgte wieder mindestens 2 Wochen Placebogabe.
Nach der ersten einwöchigen Placebogabe, und danach wöchentlich, wurden die Probanden durch einen Psychiater auf der "Hamilton Depression Scale" und der "Clinical Global Impression Scale" sowie durch das Pflegepersonal auf der "Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation" beurteilt. Lediglich in den Bereichen Angst/Depression und "Somatization" zeigten sich deutliche Änderungen, jedoch keine allgemeinen Verbesserungen in der CGI, wie sich klinisch auch keine Änderungen in den Bereichen "Orientierung", "Gedächtnis", "Paranoia" und "Einsicht" zeigten.

Czerwenka et al.[25] behandelten 232 nicht ausgesuchte Probanden im Alter von 50 bis 65 Jahren aus dem Patientengut von psychiatrisch-neurologischen Kliniken bzw. frei praktizierenden Neurologen, die über 5 Monate im Doppelblindversuch mit dem peroralen Geriatrikum KH3^{R} bzw. einem Placebo behandelt wurden. Vor Beginn der Behandlung, nach 3 und nach 5 Monaten, wurden die Probanden folgenden Testverfahren unterzogen:

a) Wechsler Memory Scale für die visuelle Merkfähigkeit.

b) Untersuchung des reproduktiven Gedächtnisses nach Arnold und Kohlmann[26].

c) Wortschatztest aus der Wechsler-Serie in der Hamburger Fassung.

d) Kohsscher Mosaiktest zur Prüfung der visuellmotorischen Koordination und Organisation.

e) Untersuchung nach Brickenkamp d 2[27] zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit.

f) Arbeitsversuch nach Kraepelin-Pauli zur Prüfung der psychischen Leistungsfähigkeit und Ausdauer.

g) Erstellung eines Psychogramms im projektiven Test nach Rorschach.

h) Skaliertes Standardinterview über Müdigkeit, Schlafdauer und -störung, Vitalaktivität usw.

Es fanden sich Verbesserungen, für die sich in der statistischen Auswertung eine Signifikanz nachweisen ließ, im Bereich der psychischen Leistungsdimensionen, der allgemeinen Merkfähigkeit, der visuell-motorischen Koordination als auch der Mengenleistungen bei Prüfung der Aufmerksamkeit sowie ein erhöhter Antrieb, verringerte Ermüdbarkeit und erhöhte Vigilanz und Belastbarkeit.
Weiterhin zeigte sich ein Rückgang des testpsychologisch erfaßbaren psychoorganischen Syndroms, eine Besserung der Variabilität des Denkens und ein Rückgang der Faktoren "Perseveration" und "Stereotypie".
Bei der zweiten Untersuchung fanden sich auch Besserungen des Zahlengedächtnisses sowie im Bereich der depressiven Symptomatik. Besonders erwähnenswert ist, daß in allen Bereichen nach der 2. Kontrolluntersuchung, also nach 5 Monaten Applikation der Wirksubstanz, die Besserung gegenüber der Untersuchung nach 3 Monaten fortschritt.
Keine Besserung wurde festgestellt in den Bereichen der "visuellen Merkfähigkeit", der "assoziativen Merkfähigkeit" und im "Wortschatztest".

Entsprechend den "Richtlinien zur Klinischen Erprobung von Arzneimitteln 1971" sind Arzneimittelprüfungen grundsätzlich als kontrollierte Versuche anzulegen, und zwar so, daß eine dem Untersuchungsziel entsprechende statistische Auswertung möglich und sinnvoll ist. Wenn darüber hinaus eine objektive Messung der Arzneimittelwirkung nicht möglich ist, so ist ein Vorgehen nach der Doppelblindmethode zu fordern.

Dementsprechend entfallen von den von mir behandelten Veröffentlichungen die Arbeiten von Jansen[17], Cohen[23] und Sakalis[24] aus der Auswertung, da sie diesen Ansprüchen nicht genügen und mög-

liche Fehler wie Placebo- und Rosenthaleffekte (d.h., daß die Erwartung das Ergebnis beeinflußt) sowie mögliche bessere Pflege der Patienten während der Studie nicht kontrollierbar sind.

Es folgt eine komprimierte Übersicht der verbleibenden, den heutigen Forderungen entsprechenden Arbeiten:

Autor	Zubereitung	Probanden	antidepressive Wirkung	allgem. Wirkung
Zdychnec[15]	2 % Novocain später: GH3(Rum.)*	mit allgem. Arteriosklerose	(+)	+
Kurland[16]	GH3(Rum.)*	Depressive	+	CGI_+
Zung[18]	GH3 (?)	Depressive	+	Ø
Zwerling[19]	GH3 (Am.)**	langzeitig hospitalisiert m. org. Sympt.	-	-
Czerwenka[25]	KH3	50-65 jährig	(+)	+

* Gerovital H3 in der rumänischen Zubereitung
** Gerovital H3 in der amerikanischen Zubereitung
Ø keine Angabe
\+ positives Ergebnis
\- negatives Ergebnis

Bei aller Problematik der Auswertung durch die unterschiedlichen Ergebnisse läßt sich, vorbehaltlich weiterer Überprüfung, folgende These aufstellen:
Es handelt sich bei dem Procain nicht um ein Geriatrikum, welches imstande ist, altersspezifische Prozesse der Abbauerscheinungen somatischer Art zu verhindern, zu verzögern oder aufzu-

heben (entsprechend der Arbeit von Zwerling et al.[19] an langzeitig hospitalisierten Patienten mit organischen Symptomen, die zu negativen Ergebnissen kam). Auch erscheint somit ein therapeutischer Einsatz des Procain bei Patienten mit fortgeschrittenem hirnorganischen Psychosyndrom, Demenz oder körperlicher Hinfälligkeit wenig sinnvoll.
Vielmehr erscheint es notwendig, bei der Klassifizierung des Procains umzudenken, in dem Sinne, es als ein mildes Thymoleptikum anzusehen. Eine gewisse MAO-hemmende Wirkung entsprechend den Arbeiten von MacFarlane[13/14] scheint sich auch klinisch zu bestätigen, unter der Einschränkung, daß es als schwacher MAO-Hemmer nur bei leichten Depressionen, wie sie gerade im Präsenium gehäuft auftreten, erfolgversprechend sein kann, mit dem Vorteil, daß es als reversibler MAO-Hemmer die sonst so gefürchteten Nebenwirkungen einer solchen Therapie (zentralnervöse und cardiovasculäre Nebenwirkungen der Thymoleptika vom Typ des Iproniazid) vermissen läßt. Dies würde dann in vielen Fällen die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse der Arbeiten erklären, insofern, als daß nur solche Arbeiten zu positiven Ergebnissen führen können, bei denen die Probanden sich noch in einem guten Allgemeinzustand befinden, d.h. nicht langfristig hospitalisiert sind, keine Demenz, keine Psychosen, keine fortgeschrittenen organischen Symptome zeigen wie z.B. bei der Arbeit von Zwerling et al.[19].
Nach Robinson et al.[28] steigt bereits im mittleren Alter der Spiegel der Monoamino-oxidase im Hirn an, um in der 8. Dekade ein Maximum zu erreichen. Dies korreliert verständlicherweise mit dem Abfall des Spiegels der zentralen Amine. Analog postuliert die Katecholaminhypothese, daß die im Senium gehäuft auftretenden endogenen Depressionen mit einem abgesunkenen Katecholaminspiegel im Hirn in Beziehung stehen[29]. Philosophisch gesehen könnte man diesen Prozeß als "Todesvorbereitung" betrachten, indem der Mensch (simplifiziert ausgedrückt) die "Lust am Leben" verliert und bereit wird, "abzutreten". Zu diskutieren bleibt damit, ob es gerechtfertigt ist, diesen Prozeß durch MAO-Hemmer zu unterbrechen, solange der alternde Mensch nicht unter einem krankhaften, überschießenden Katecholamin-

mangel und der daraus resultierenden endogenen Depression leidet, bei denen ein Erfolg der Procaintherapie noch nicht nachgewiesen ist.
Warum eine Reihe von Autoren über die antidepressive Wirkung des Procain hinaus zu positiven Ergebnissen kam (Kurland et al.[16] fanden Verbesserungen des Clinical Global Impression, Czerwenka et al.[25] Verbesserungen verschiedener psychischer Leistungsparameter), bleibt weiterhin zu diskutieren. Eine mögliche Erklärung wäre über die Aussage von Kuschinsky[30] über die MAO-Hemmerwirkung gegeben: "Die Patienten werden zugänglich und gewinnen Interesse an ihrer Umgebung." Es ist somit vorstellbar, daß auch andere Parameter über die Besserung der Stimmungslage der Probanden beeinflußt werden, teils, weil die Probanden mehr Interesse auch am Test entwickeln und damit zu besseren Ergebnissen kommen, teils, weil in diesen Gebieten Testunschärfen wohl nicht ganz auszuschließen sind. Auch wäre es vorstellbar, daß über die normalisierte MAO-Aktivität auch andere Hirnfunktionen im Sinne einer Antriebssteigerung positiv beeinflußt werden, was aber noch einer Überprüfung bedürfte.

2. Nikotinsäure enthaltende Geriatrika

Seit Nikotinsäure 1937 das erstemal isoliert wurde, ist bekannt, daß ihr nutritiver Mangel unter anderem zu einem komplexen psychopathologischen Krankheitsbild im Rahmen der Pellagra mit Dermatitis, Keratitis, Glossitis atrophicans, gastrointestinalen Symptomen und Störungen des Nervensystems von leichten neurasthenischen Symptomen (Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Depressionen) über hochgradige Lähmungen, Krämpfe und Delirien bis hin zur Demenz führt, welches durch Nikotinsäuresubstitution zu therapieren ist. Von dieser Ausgangsbasis wurden in den 50er Jahren immer weitere Indikationsgebiete der Nikotinsäure postuliert, wie z.B. organische Psychosen bei Alkoholismus, organische Funktionsstörungen nach Hirntrauma und Hypoxämie etc.

Pharmakologisch bekannt ist die wichtige Funktion des nikotinsäureverwandten NAD-NADH bzw. NADP-NADPH-Systems als Wasserstoffüberträger im biochemischen Stoffwechsel der Kohlenhydrate, Aminosäuren und Fette. Weiterhin bekannt ist die senkende Wirkung von freier Nikotinsäure auf den Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und freien Fettsäuren über eine Hemmung der Lipolyse, wobei es sich aber wahrscheinlich nicht, wie gelegentlich behauptet, um eine kausale Therapie des komplexen, multifaktoriellen Krankheitsbildes der Arteriosklerose handelt. Vielmehr scheint dies eher als eine Art "Laborkosmetik" zu betrachten sein[31].
Ebenfalls umstritten ist die vasodilatorische Wirkung von Nikotinsäure auf periphere Gefäße (Nikotinsäureflush), jedoch beginnen schon hier die Diskussionen über die Wirksamkeit bei Arteriosklerose, da bei diesem Krankheitsbild bereits eine maximale ischämische Dilatation in den mangelversorgten Gebieten besteht, die auch durch Vasodilatoren nicht weiter gesteigert werden kann. Nach Kuschinsky[32] hat Nikotinsäure keinen Einfluß auf die Durchblutungsgröße und den Gefäßwiderstand bei Arteriosklerose und ist auch nicht in der Lage, die Hirndurchblutung zu steigern[33], sondern erzeugt nur eine flüchtige Gefäßerweiterung im Kopfgebiet.
Unter der Annahme, daß über die gefäßdilatorische Wirkung von Nikotinsäure auch die Hirnmangeldurchblutung bei Cerebralsklerose zu therapieren sei, wurde Nikotinsäure auch in die Geriatrie eingeführt. Jedoch bereits 1950 konnte Scheinberg[34] zeigen, daß Nikotinsäure keinen Einfluß auf die Hirndurchblutung gesunder Probanden hat. Auf der anderen Seite gelang es Heyck[35] 1962 nachzuweisen, daß die Hirndurchblutung bei Patienten mit Cerebralsklerose unter Nikotinsäure deutlich zunimmt. Dies wird in den folgenden Ausführungen in den Arbeiten von Hammerl et al.[46] und Klein[47] bestätigt.

Dieser eklatante, bis in jüngster Zeit kaum geklärte, Widerspruch führte zu einer lebhaften Diskussion über den Nutzen und den Wirkungsmechanismus der Nikotinsäure bei der Behandlung geriatrischer Patienten.

Neuere Theorien[58,59] weisen darauf hin, daß es sich bei der Wirkung der Nikotinsäure um eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes (Senkung der Viskosität, Desaggregation der Formelemente) handeln könnte, wie dies im folgenden in den Arbeiten von Iino et al.[36] und Loos et al.[41] ausgeführt wird. Dies würde bedeuten, daß dadurch die Durchblutung selektiv in Gebieten mit verminderter bzw. verlangsamter Strömung, wie bei der Arteriosklerose, gebessert würde. Dies könnte auch den oben beschriebenen Widerspruch erklären, wieso es ohne Gefäßdilatation bei Cerebralsklerotikern, im Gegensatz zu Gesunden, zu einer nachgewiesenen Steigerung der Hirndurchblutung unter Nikotinsäure kommt. Diskutiert wird weiterhin die Hypothese, daß Nikotinsäure einen positiven Einfluß auf die Glukoseutilisation des Gehirns haben soll. Nach Quadbeck[60] nimmt mit zunehmendem Alter die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke ab. Nach Gottstein[61,62] spielt die verminderte Glukoseaufnahme im Gehirn die Hauptrolle bei der Symptomatik der Cerebralsklerose. Daraus könnte gefolgert werden, daß die Faktoren Glukoseversorgung und -verwertung von wesentlicher Bedeutung sind[63]. Quadbeck konnte nun belegen, daß verschiedene durchblutungsfördernde Substanzen, darunter auch Nikotinsäure, in der Lage sind, die Glukoseaufnahme im Gehirn zu steigern[60,64]. Dies könnte auch m.E. wieder auf die erhöhte Durchblutung, und daraus folgend das erhöhte Glukoseangebot in arteriosklerotischen Gefäßen, des Gehirns durch die Veränderung der gestörten Mikrozirkulation unter Nikotinsäure zurückzuführen sein.
So umstritten der Wirkungsmechanismus der Nikotinsäure ist, so kritisch wird auch die Wirkung der Nikotinsäure selber auf den Komplex des hirnorganischen Psychosyndroms betrachtet. Im folgenden werden nun die Ergebnisse der Veröffentlichungen der letzten Jahre über den therapeutischen Nutzen nikotinsäurehaltiger Geriatrika ausgeführt.
Iino et al.[36] untersuchten in einer Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Hypertonie und/oder cerebraler Arteriosklerose im Alter von 43 bis 84 Jahren die Wirkung einer täglichen Gabe von 600 mg dl-alpha-Tocopherylnikotinat per os. Dl-alpha-Tocopherylnikotinat (Vitamin E-Nikotinat: EN) wird überwiegend im Blut in alpha-Tocopherol und Nikotinsäure hydrolisiert, jedoch verbleibt

ein minimaler ungespaltener Rest[37].
In einer Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Hypertonie und/ oder cerebraler Arteriosklerose im Alter von 43 bis 84 Jahren wird die Wirkung von EN (600 mg p.o./die) über 4 bis 6 Wochen überprüft. Der Autor kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

a) Die "general improvement rating" lag mit einer Besserungsrate in der Verumgruppe von 74 % nach 2 Wochen (69 % in der Placebogruppe), 87 % (61 %) nach 4 Wochen und 95 % (64 %) nach 6 Wochen statistisch signifikant ($p < 0,005$) über der Placebogruppe.

b) 5 von 22 getesteten subjektiven Parametern zeigten signifikante Besserungen in der EN-Gruppe, und zwar: Starrheit der Gliedmaßen, Schwindel, Nackensteife, Schweregefühl des Kopfes und Schlaflosigkeit.

Die Arbeit kam somit zu dem Ergebnis, daß Vitamin E-Nikotinat ein sicheres und effektives Mittel zur Behandlung verschiedener Symptome der Hypertension und Cerebralsklerose ist.
Wallerstein und Kronenwerth[38] untersuchten in einer nicht unter Doppelblindbedingungen durchgeführten Studie die Wirksamkeit einer Therapie mit einem Kombinationsgeriatrikum aus Aluminiumclofibrat 500 mg und Nikotinsäure 50 mg und zusätzlich 120 mg Nikotinsäure im Retardkern über 3 Monate an 30 Patienten im Alter von 45 bis 67 Jahren mit Symptomen wie z.B. Nervosität, Aggressivität, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Leistungs- und Antriebsminderung, Tendenz zu Involutionsdepressionen, Desorientiertheit etc.
Neben klinischen Untersuchungen und der Kontrolle verschiedener Laborwerte wurden folgende psychometrische Testverfahren angewandt:

a) Konzentrationstest d2 nach Brickenkamp[27]
b) Benton-Test (Wahlform)[39]
c) Steckprobentest (komplexe Instruktion)
d) Wechslertest: Zahlennachsprechen, Bildergänzen, Mosaiktest, Zahlensymboltest[40].

Neben einer deutlichen Senkung des Cholesterin- und Gesamtlipidserumspiegels fanden die Autoren auch eine signifikante Besserung im Bereich der intellektuellen, und damit in Zusammenhang stehend, auch der affektiven Funktionen, wie erhöhte Konzentration, Belastbarkeit und Frustrationsgrenze.

In einer streng wissenschaftlich aufgebauten Wirksamkeitsprüfung durch Loos und Rahlfs[41] wurden 60 Patienten mit cerebraler Insuffizienz streng zufällig auf die beiden Testgruppen verteilt und erhielten unter Doppelblindverfahren über 8 Wochen als Verum Nikotinsäure 150 mg und Natriumpentosanpolysulfat 40 mg (3 mal 1 Kapsel/die) bzw. ein Placebo. Folgende Kriterien wurden zur Prüfung herangezogen:

a) Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 (Brickenkamp)[27]
b) Benton-Test[39]
c) Zahlennachsprechen aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest
d) Labyrinth-Test nach Chapuis[42]
e) Klinische Untersuchung und Labordaten.

Eine detaillierte biometrische Datenanalyse führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Bezüglich der Zielsymptome Kopfschmerz, Schwindel, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Kontaktschwäche und Stimmungslage zeigten sich ab der 6. Behandlungswoche Unterschiede zugunsten der Verumgruppe.
2. An den psychologischen Variablen zeigten sich markante therapeutische Effekte.
3. Es fanden sich deutliche Senkungen des Cholesterin- und Triglyzeridspiegels sowohl absolut als auch relativ zur Placebogruppe.
4. Medikamentenspezifische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Nach einem orientierenden Vorversuch führte Kellner[43] eine Medikamentenprüfung eines Geriatrikums aus Magnesiumnikotinat 35 mg, Pentifyllin 300 mg und verschiedene Vitamine, wie Vitamin C, B-Komplex, A und E durch.
Unter Doppelblindverfahren wurden 15 ambulante und 25 hospitalisierte Patienten im Alter zwischen 54 und 91 Jahren mit länger bestehenden Zeichen erheblicher cerebralsklerotischer Veränderungen über 8 Wochen mit dem Verum bzw. einem Placebo behandelt. In den klinischen Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung wurden folgende Symptome in einem skalierten Befundschema zahlenmäßig erfaßt: geistige Regsamkeit, Schwindel, Schlaf, Kopfschmerzen, Merkfähigkeit, Wortfindung, Konzentration, Ermüdbarkeit, Antrieb, soziales Verhalten etc. Der Autor fand neben einer deutlichen Senkung des Cholesterinspiegels erhebliche Besserungen aller Parameter zugunsten der Verumgruppe.

Bornefleth und Lehrach[44] führten an 355 hospitalisierten und 101 ambulanten Patienten im Alter von 24 bis 101 Jahren mit Symptomen des organischen Psychosyndroms im Sinne cerebraler Abnutzungserscheinungen an mehreren Krankenhäusern und Arztpraxen eine Studie mit einem nikotinsäurehaltigen Originalpräparat durch. Die Erprobung erfolgte in offenen und kontrollierten Versuchsreihen. Die kontrollierten Versuchsserien wurden doppelblind bzw. gekreuzt doppelblind durchgeführt. Zur Beurteilung körperlicher Beschwerden, des psychischen Verhaltens und der geistigen Leistungsfähigkeit wurde ein Befundschema für die wesentliche Symptomatik erstellt. In einigen Prüfreihen wurde auch der Zahlensymboltest aus der Wechsler-Testgruppe[40] als Maßstab der intellektuellen Fähigkeit verwendet. In der offenen Versuchsreihe erwies sich das Geriatrikum in 80 % der Fälle als erfolgreich.
In der Doppelblindstudie ergab sich ein Wirksamkeitsquotient von 88 % für das Verum gegenüber 20 % für das Placebo. Laut den Autoren beweist der günstige Verum/Placebo-Quotient den therapeutischen Nutzen, zumal für eine Reihe von Einzelsymptomen, wie negative Stimmungslage, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche etc.,

eine statistische Signifikanz für die eingetretene Besserung zu belegen war. Auch in dieser Arbeit war eine deutliche Senkung des Cholesterinserumspiegels nachweisbar.

Mêmin und Najean Hueber[45] vergleichen in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeiten von Nicergolin (dimethyl-1,6 (bromo-5-nicotinoyloxymethyl)-8-meta-methoxy-10-alpha-ergolin) und Dihydroergotoxin an 30 Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz.
Zum Vergleich herangezogen wurden der neurologische Status, die allgemeine Aktivität und die intellektuelle Aktivität auf einer 4-gradigen Skala. Signifikante Unterschiede wurden nicht gefunden, lediglich das Gehen schien in der Dihydroergotoxingruppe stärker verbessert, wohingegen die Aufmerksamkeit in der Gruppe mit Nicergolinbehandlung stärker gebessert wurde.

Hammerl et al.[46] untersuchten in einer dreiteiligen Arbeit die Wirksamkeit von Hexanicotinylinosit, theophyllinsaurem Heptaminol und Bamethansulfat einzeln oder in Kombination auf Stoffwechselparameter und das Rheoenzephalogramm. Sowohl die Gesamtkombination als auch Hexanikotinsäureester alleine sind in der Lage, bei einmaliger Gabe an gesunden Probanden die Konzentrationen an freien Fettsäuren, Triglyzeriden, Blutzucker, Serumlaktat und Cholesterin zu senken. Der Spiegel des freien Glycerins im Serum sinkt jedoch nur nach Verabreichung des Nikotinsäureesters. Die Langzeitbehandlung mit dem Kombinationspräparat an älteren Patienten zeigte eindrucksvoll eine Senkung des Cholesterin- und Triglyceridspiegels. Sowohl in der Langzeitbehandlung als auch nach einmaliger Gabe des Kombinationspräparates zeigte sich im Rheoenzephalogramm eine starke Zunahme der Schädeldurchblutung.
Diese Arbeit ist zwar nicht unter Doppelblindverfahren entstanden, jedoch wurden mit laborchemischen Daten und dem Rheoenzephalogramm nur objektiv meßbare Testverfahren benutzt. Es bleibt aber zu bezweifeln, inwieweit die nachgewiesene und allgemein bekannte Senkung der Blutlipide über die Hemmung der Lipolyse durch Nikotinsäure tatsächlich (wie von den Autoren behauptet) eine kausale Therapie der Arteriosklerose beinhaltet. Auch bleibt

unklar, inwieweit das relative Pulsvolumen im Rheoenzephalogramm tatsächlich ein vermehrtes Substratangebot in arteriosklerotisch veränderten Bezirken mit schon vorbestehender maximaler ischämischer Dilatation beweist und nicht auf eine erhöhte Perfusion weniger betroffener Gebiete zurückzuführen ist, wobei sogar ein "Steal-Effekt" nicht auszuschließen ist. Auch gibt der Autor keine eindeutige Beschreibung der Rheoenzephalogrammgruppe, so daß es möglich ist, daß es sich bei den Probanden um gesunde, nicht cerebralsklerotische Personen handelt.

Klein[47] untersucht unter der Annahme, daß bei der Kombination von Cerebralsklerose und relativer Hypotonie die effektive Hirndurchblutung durch die Kombination eines Sympathikomimetikums (Bamethansulfat) mit einem Vasodilator (Inositolnikotinat) gesteigert werden kann, diese Hypothese an 21 stationären geriatrischen Patienten, davon 17 mit Ruhe- und/oder orthostatischer Hypotonie. Nach 2-wöchiger Medikation wurde eine Herabsetzung des erhöhten Gefäßwiderstandes im Bereich der A. carotis interna als Parameter für eine Anhebung der verminderten Hirndurchblutung registriert. Neben einer Abnahme des erhöhten Orthostasequotienten (Verhältnis aus Liege- und Stehblutdruck) fand sich auch eine Besserung (ohne Kontrolle) des klinischen Gesamteindruckes und des subjektiven Befindens der Patienten.
Der Ansatz dieser Arbeit erscheint fraglich, da eine Herabsetzung des erhöhten Gefäßwiderstandes in der A. carotis int., analog zu dem zu der Arbeit 46 Gesagten, kaum eine zuverlässige Aussage über die Versorgungslage in cerebralsklerotischen Bezirken zuläßt. Auch besagt eine Besserung des Gesamteindruckes und des subjektiven Befindens in einer Arbeit, die nicht unter Doppelblindmethodik entstanden ist, sehr wenig.

Lehmann et al.[48] untersuchten in einer, wenn auch nicht unter Doppelblindverfahren entstandenen, interessanten Arbeit, die den Schluß nahelegt, daß eine Monosubstanz alleine kaum Wirkung erwarten läßt, sondern nur verschiedene Kombinationen, ohne daß das Problem, welche Kombination welchen speziellen Nutzen zeigt, geklärt werden könnte, die Wirkung von Nikotinsäure, Thioridazin

und Fluoxymesteron einzeln und in Kombination an 120 chronisch geriatrischen Patienten.
Als Prüfungsparameter wurden herangezogen: die "Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)"[22], die "Verdun Geriatric Rating Scale (VGRS)"[49] und verschiedene Laborparameter wie Blutbild und die sogenannten Leberwerte auf mögliche Nebenwirkungen.
Nach einer Auswaschzeit von 2 Wochen wurden die Patienten den verschiedenen Behandlungsgruppen zugeordnet und zu Beginn der Behandlung und jeweils am Ende der 1., 4., 8. und 12. Woche untersucht.
Bezüglich der hier interessierenden Wirkung der Nikotinsäure kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die Kombination von Nikotinsäure mit Thioridazin und Fluoxymesteron oder Nikotinsäure alleine keinerlei Verbesserung erbrachte, sondern im Gegenteil Verschlechterungen auf den Gebieten der emotionalen Isolation und der Beziehungsfähigkeit. Die Dreifachkombination erzeugte darüber hinaus noch eine Reihe von Nebenwirkungen (Tachycardie, Erbrechen etc.). Nikotinsäure alleine in der hohen Dosis von 3000 mg/die zeigte nur eine Besserung im Bereich der Ängstlichkeit bei starken Nebenwirkungen. Die Kombination von Nikotinsäure mit Thioridazin allein zeigte eine deutliche therapeutische Wirkung auf den Gebieten der emotionalen Isolation, der Begriffsverwirrung und der Selbstbeschäftigung bei einer deutlichen Zunahme der Reizbarkeit und autonomer Funktionen.

Die Kombination von Nikotinsäure mit Fluoxymesteron zeigte positive therapeutische Wirkungen nur auf den Gebieten "ungewöhnlicher Gedankeninhalt" und "Feindseligkeit".

Amthauer[50] entwickelte in seiner einwandfreien Arbeit die Hypothese, daß unter der Therapie bei jüngeren Probanden besonders Gedächtnisleistungen und bei älteren Patienten eher Genauigkeitsleistungen zu beeinflussen seien.
302 gesunde Mitarbeiter und Pensionäre eines Unternehmens wurden über 8 Wochen mit einem Placebo bzw. einem Verum aus einer Kombination von 150 mg Nikotinsäure mit 600 mg 1-Hexyl-3,7-dimethylxanthin unter Doppelblindverfahren und Crossover (Wechsel der

Gruppen nach 4 Wochen) behandelt. Zu Beginn der Behandlung, nach der 1. Phase (4 Wochen) und am Ende der 2. Phase, wurde eine psychologische Untersuchung durchgeführt. Dabei kamen folgende Testverfahren zur Anwendung:

1. aus dem Intelligenzstrukturtest
   a) AN (Analogien): Kombinationsfähigkeit
   b) GE (Gemeinsamkeiten): sprachliche Abstraktionsfähigkeit
   c) ME (Merkaufgaben): Merkfähigkeit
   d) RA (Rechenaufgaben): praktisch-rechnerisches Denken
   e) ZR (Zahlenreihen): theoretisch-rechnerisches Denken
2. ein Konzentrationstest
3. ein Aufmerksamkeitstest (Zahlenbrett).

Der Autor fand neben einem übungsbedingten Anstieg unter Placebogabe eine deutliche Verbesserung unter Verumtherapie in allen Parametern. Die verumbedingten Leistungssteigerungen zeigten dabei altersspezifische Unterschiede. Rechen- und Gedächtnisleistungen nahmen bei jüngeren Probanden stärker zu als bei älteren, wohingegen Genauigkeitsleistungen bei älteren Probanden stärkere Verbesserungen zeigten.

Von Boillat et al.[51] wurde in einer unkontrollierten Studie an 15 langfristig hospitalisierten geriatrischen Patienten die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit Nikotinsäure (300 - 1000 mg), Thioridazin (25 - 50 mg) und Fluoxymesteron (5 mg) über 12 Wochen überprüft.
Die Prüfung psychiatrischer (BPRS[22] und VGRS[49]), psychometrischer und physikalischer Parameter zeigte keinen therapeutischen Nutzen dieser Behandlung. Im Gegenteil zeigten sich signifikante Verschlechterungen auf den Gebieten emotionale Zurückziehung, Maniriertheit, Körperhaltung und Bezugsfähigkeit.
In den psychometrischen Tests zeigte sich eine Zunahme in der Reaktionszeit und der Wortassoziationszeit und eine Abnahme der Wahrnehmungsfunktionen. Hinzu kamen zahlreiche Nebenwirkungen bis hin zu schwerer Leukopenie, Herzrhythmusstörungen und Tachy-

cardie.

In einer kontrollierten Studie unter Doppelblindverfahren ohne Placebokontrolle wurde von Ananth et al.[52] die Wirksamkeit von Nikotinsäure und Pentetrazol verglichen. 30 langfristig hospitalisierte geriatrische Patienten erhielten 50 mg Nikotinsäure und/oder 200 mg Pentetrazol einzeln oder in Kombination. Als Testparameter wurden herangezogen:

1. Brief Psychiatric Rating Scale[22]
2. Verdun Target Symptom Rating Scale (VTSRS) von Lehmann und Ban (1963)
3. Körperliche Untersuchungen und Labortests auf Nebenwirkungen.

Es wurden in allen 3 Gruppen keine Änderungen auf allen Testgebieten festgestellt. Jedoch fanden sich verschiedene, in der Regel aber leichtere, Nebenwirkungen sowohl bei der Behandlung mit Nikotinsäure oder Pentetrazol alleine als auch bei der Kombination beider Wirkungssubstanzen.

Von Thomae[53] wurden 67 männliche Probanden mit Zeichen der cerebralen Insuffizienz in 2 vergleichbare Gruppen aufgeteilt und über 17 Tage bis 4 Wochen mit einer Kombination aus 240 mg Nikotinsäure, 120 mg Hydergin, 180 mg Proxyphyllin und 75 mg Proscillaridin A per os/die bzw. einem Placebo behandelt.
In diesem Doppelblindversuch dienten als Testparameter:

a) Intelligenztest: Untertest des Hamburg-Wechsler-Tests für Erwachsene

b) Konzentration und Psychomotorik

   1. Durchstreichtest d_2 nach Brickenkamp
   2. Pursuit-Rotortest

c) Persönlichkeitstest: Z-Test als Kurzform des Rorschachtests

d) Persönlichkeitserfassung durch Ratingverfahren.

Der Autor kam zu folgenden Ergebnissen:

ad a)
Sowohl Placebo- als auch Verumgruppe erzielten bei der Wiederholung übungsbedingt bessere Ergebnisse, jedoch lagen die Werte bei der Verumgruppe höher. Besondere Zunahmen der Leistungen der Verumgruppe zeigten sich im Zahlensymboltest als Parameter für allgemeine psychomotorische Geschwindigkeit, visuellmotorische Koordination, Lernfähigkeit und Konzentrationsvermögen. Ein deutlich größerer, wenn auch nicht signifikanter, Übungseffekt innerhalb der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe tritt auch bei den schwierigeren Untergruppen des Mosaiktests als Maßstab für die allgemeine Intelligenz auf. Der Autor führt dies auf eine erhöhte Anregbarkeit und Aktivierung zurück.

ad b)
Beim Durchstreichtest d_2 nach Brickenkamp zeigten sich signifikante Verbesserungen bei der Wiederholung für die Placebogruppe (!), wohingegen die Verumgruppe einen nicht signifikanten Anstieg zeigte. Beim Pursuit-Rotortest zeigten sich Verbesserungen für beide Gruppen, der Unterschied jedoch war statistisch nicht abzusichern.

ad c)
Die Auswertung des Persönlichkeitstestes zeigte in der Verumgruppe eine Zunahme der Zahl der Deutungen, besonders der Zahl der guten Deutungen,als Hinweis für die Prägnanz geistiger Auffassungs- und Verarbeitungsakte.

ad d)
Die Vergleiche der Ratingwerte für einige formale Persönlichkeitseigenschaften erbrachten nur 2 signifikante Unterschiede: Die Angepaßtheit der Probanden nahm in der Placebogruppe hochsignifikant ab, und die Sicherheit der Probanden dieser Gruppe nahm zu.

Von Kirchberger et al.[54] erhielten in einem gekreuzten Doppelblindversuch 58 Probanden mit Cerebralsklerose, unterteilt in

3 Gruppen, jeweils über 8 Wochen ein Verum aus 50 mg Nikotinsäure und 200 mg 1-Hexyl-3,7-dimethylxanthin (3 mal bzw. 2 mal 1 Drg./die) bzw. ein Placebo.
Als Testparameter wurden typische Symptome der Cerebralsklerose wie Schwindel, Kopfschmerz, Schlafstörung, Ohrensausen, Schwund der geistigen Regsamkeit, Merkschwäche, Wortfindungsstörung, Konzentrationsschwäche, Ermüdbarkeit, Störung von Antrieb und sozialem Verhalten, Unruhe, Parästhesien etc. nach einem 4-gradigen Schlüssel beurteilt.
In allen 3 Gruppen der überwiegend bettlägerigen Patienten zeigte sich unter Placebo überhaupt keine Wirkung, teilweise sogar eine Verschlechterung.
Unter Verumtherapie zeigte sich in allen Gruppen eine überwiegend gute bis mäßige Besserung sowohl subjektiv als auch objektiv, wobei die Autoren zu dem Ergebnis kamen, daß besonders Patienten mit überwiegend cerebralsklerotischem Befund die beste therapeutische Beeinflußbarkeit zeigten.

Von Oswald et al.[55] wurden 46 Mitglieder eines Altersstiftes im Doppelblindverfahren in 2 Gruppen mit einem Verum aus Nikotinsäure 80 mg, Proscillaridin A 0,25 mg, Hydergin 0,40 mg und 7-beta-Hydroxypropyltheophyllin bzw. einem Placebo über 8 Wochen behandelt.
Als Testparameter wurden eine Merkfähigkeitsprüfung nach Benton, ein Labyrinthtest nach Chapuis und eine 3/4-stündige Exploration über soziales Verhalten und Tagesablauf angewandt.
In allen Parametern zeigte sich eine statistisch signifikante Besserung unter Verumtherapie gegenüber dem Placebo.

Von Dreyer et al.[56] wurden 50 cerebralsklerotische Angehörige eines Pflegeheims über 6 Wochen im gekreuzten Doppelblindverfahren mit einem Verum aus Nikotinsäure 100 mg und 1-Hexyl-3,7-dimethylxanthin 400 mg bzw. einem Placebo behandelt. Vor und nach Abschluß der jeweiligen Medikationsphase wurde eine klinische Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung verschiedener Symptome wie Kopfschmerz, Schwindel, Schlafstörung, Ohrensausen, Merk- und Konzentrationsschwäche, Affektlabilität, Per-

sönlichkeitsveränderung, Orientierungsstörung, Verwirrtheit, Parästhesien, Claudicatio intermittens, Trophik durchgeführt und nach einem Punkteschema beurteilt.
Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß unter Verumtherapie 4 mal ein sehr guter, 14 mal ein guter, 17 mal ein mäßiger und 9 mal kein Behandlungserfolg erzielt wurde, wohingegen unter Placebo entweder kein Erfolg oder eine Verschlechterung (19 mal) eintrat. Der Unterschied war statistisch zu sichern.
Speziell wurde eine Steigerung der Ansprechbarkeit und Aufhellung der geistigen Sphäre sowie Linderung subjektiver Symptome wie Kopfschmerz, Schwindel, Schlafinversion und Merkschwäche gefunden.

LaBrecque et al.[57] behandelten insgesamt 50 geriatrische Patienten in einer Doppelblindstudie in 2 Gruppen über 4 Wochen mit einer Kombination aus Nikotinsäure und Pentylentetrazol bzw. einem Placebo.
Bei wöchentlichen Untersuchungen wurden Beobachtungen über verschiedene Symptome wie Sprache, Sozialverhalten, Schlaf, Stimmung, Eßverhalten, Gefühl, Erscheinungsbild, allgemeine Aktivität, Arbeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Selbständigkeit und Kontinenz angestellt.
Dabei zeigte sich, daß unter Verumtherapie 3 bis 8 mal häufiger Besserungen eintraten als unter Placebo. Besondere Besserungen zeigten sich bei der Sprache, dem Sozialverhalten und dem Schlaf, keine Unterschiede hingegen bei den Gebieten Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Kontinenz. Der Unterschied zwischen Verum- und Placebotherapie war statistisch zu sichern. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Wie aus diesen Ausführungen zu entnehmen ist, läßt sich auch heute kein einheitlicher Trend über die Wirksamkeit von Nikotinsäure in der Behandlung geriatrischer Patienten ablesen. Sicher erscheint nur, daß Nikotinsäure alleine kaum therapeutischen Nutzen erwarten läßt, jedoch ist sie in einer Vielzahl von Kombinationsgeriatrika enthalten, deren positive Behandlungseffekte in den ausführlichen Arbeiten allgemein zu sichern waren.

In der folgenden tabellarischen Zusammenstellung der von mir ausgewerteten Arbeiten der letzten Jahre werden nur die Veröffentlichungen aufgenommen, die entsprechend den heutigen wissenschaftlichen Forderungen die Wirksamkeit einer solchen Behandlung unter Doppelblind- bzw. gekreuztem Doppelblindverfahren mit Placebokontrolle untersuchen.

Autor	Komb.	Dosis	Erg.	Besserung der Symptome	NW
Iino[36]	1	600 mg/ die	x	Schwindel Schlaf Starrheit	gering gastrointestin.
Loos[41]	2	3x1 Kps/ die =350 mg NS	x	Schwindel Schlaf Kopfschmerz Stimmung Kontaktschwäche psych. Tests	keine
Kellner[43]	3	2x1 Kps/ d = 70 mg Nikotinat	x	Schwindel Schlaf Kopfschmerz Merkfähigkeit Sozialverhalten	Ø
Bornfleth[44]	3	2x1 Kps/ d = 70 mg Nikotinat	x	Schwindel Schlaf Stimmung Sozialverhalten Konzentration Merkfähigkeit Antrieb	gering gastrointestin.
Amthauer[50]	4	3 Drg/d = 150 mg NS	x	Konzentration Aufmerksamkeit Merkfähigkeit psych. Tests	Ø
Thomae[53]	5	3x1 Drg/ d = 240mg NS	x	Konzentration Lernfähigkeit psych. Tests	Ø

Autor	Komb.	Dosis	Erg.	Besserung der Symptome	NW
Kirchberger[54]	4	3 bzw. 2x1 Drg/ d = 150 bzw. 100 mg NS	x	Schwindel Schlaf Kopfschmerz Verwirrtheit Desorientiertheit Sehstörungen	Ø
Oswald[55]	5	3x1 Drg/ d = 240 mg NS	x	Schwindel Schlaf Kopfschmerz Merkfähigkeit Sozialverhalten Interesse an der Umwelt	Ø
Dreyer[56]	6	2x1 Drg/ d = 200 mg NS	x	Schwindel Schlaf Kopfschmerz allgemein. Ansprechbarkeit Merkschwäche	keine
LaBrecque[57]	7	300 mg NS	x	Schlaf Sprache Sozialverhalten	keine

Legende:

Spalte 3: Komb. = Kombinationspräparat

1: Vitamin E-Nikotinat

2: Nikotinsäure 150 mg, Natriumpentosanpolysulfat 40 mg

3: Magnesiumnikotinat 35 mg, Pentifyllin 300 mg und Vitaminkomplex

4: Nikotinsäure 50 mg, Pentifyllin 200 mg

5: Nikotinsäure 80 mg, Hydergin 40 mg, 7-ß-Hydroxypropyltheophyllin 60 mg, Proscillaridin A 0,25 mg

6: Nikotinsäure 100 mg, Pentifyllin 400 mg in Retardform

7: Nikotinsäure 300 mg, Pentylentetrazol 600 mg
Spalte 5: Erg.: Ergebnis der Studie
x : positives therapeutisches Gesamtergebnis
Spalte 7: NW : Nebenwirkungen
Ø : keine Angabe

Auch bei kritischster Betrachtungsweise läßt sich kaum leugnen, daß alle placebokontrollierten Doppelblindstudien zu eindeutig positiven Ergebnissen kamen, und der therapeutische Nutzen einer Kombinationstherapie mit Nikotinsäure nicht zu bestreiten ist.

Ein Problem stellt jedoch die Vielfalt der auf dem Markt befindlichen nikotinsäurehaltigen Kombinationsgeriatrika dar. Daraus resultiert, daß die meisten Studien unterschiedliche Kombinationen und verschiedene Dosierungen bearbeiten.
Da es auch kaum vergleichende Studien gibt, die sich diesem Problem zuwenden, ist es im Rahmen dieser Arbeit kaum möglich, die tatsächliche Bedeutung des Nikotinsäureanteils eindeutig zu beurteilen. Wie zuvor schon erwähnt, deutet die Arbeit von Lehmann et al.[48] darauf hin, daß Nikotinsäure alleine kaum Nutzen erwarten läßt, sondern erst die Kombination mit anderen Wirkstoffen. Da jedoch in fast allen Arbeiten gleiche Symptome der Cerebralsklerose analoge Besserungstendenzen unter der Therapie mit verschiedenen Kombinationsgeriatrika zeigten, ist der Schluß naheliegend, daß Nikotinsäure als einzige in allen untersuchten Medikamenten gemeinsame Komponente zumindestens eine tragende Rolle für den therapeutischen Nutzen dieser Geriatrika spielt, deren Wirkung durch die anderen Stoffe (Vitamin E, Pentifyllin, Hydergin, Theophyllin, Pentylentetrazol etc.) synergistisch unterstützt werden kann. Auch gibt es über die Angabe von Kirchberger[54] hinaus, daß Patienten mit überwiegend cerebralsklerotischem Befund die beste Beeinflußbarkeit durch eine nikotinsäurehaltige Kombinationstherapie zeigen, keine weiteren Aussagemöglichkeiten darüber, welche Kombinationen ganz allgemein, und speziell bei bestimmter Hauptsymptomatik, die besten Ergebnisse zeigen. Dies zu erklären bedarf es noch weiterer Ver-

gleichsstudien.
Bei dem heutigen Stand des Wissens läßt sich nur sagen, daß durch verschiedene nikotinhaltige Geriatrika eine Reihe von Symptomen der Cerebralsklerose positiv zu beeinflussen sind, wobei die Dosierung der Nikotinsäure nur eine zweitrangige Bedeutung zu haben scheint (35 bis 300 mg Nikotinsäure/die). Hierbei sind folgende, in mehreren Arbeiten günstig beeinflußte Symptome zu nennen: Schwindel, Schlafinversion, Kopfschmerz, soziales Verhalten, Merkfähigkeit, Konzentration. Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß auch Nikotinsäure kein Allheilmittel der verschiedenen Altersabbauprozesse darstellt, aber als Wirkstoff in verschiedenen Kombinationsgeriatrika eine gute Beeinflussung bestimmter Symptome der Cerebralsklerose erwarten läßt, ohne dabei eine kausale Therapie, trotz der nachgewiesenen Senkung der Blutfette, darzustellen.
Über den Wirkungsmechanismus dieser Therapie erscheint mir derzeit die Hypothese von Loos und Rahlfs[41], daß Nikotinsäure die Fließeigenschaften des Blutes verbessert, als die wahrscheinlichste, da nur hierüber die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen zu vereinbaren sind. Das heißt, Nikotinsäure führt zu keiner Dilatation der Hirngefäße und erhöht dennoch die Blutdurchströmung cerebralsklerotischer Bezirke durch Verbesserung der Mikrozirkulation und bewirkt dabei ein besseres Glukoseangebot mit daraus resultierender besserer Nährstoffversorgung des Gehirns.

3. Papaverin und Cyclandelat

Nach der Arbeit von Bijlsma, Funcke und Tersteege (1956)[65] handelt es sich bei Cyclandelat um einen Vasodilatator mit der gleichen direkten musculotropen Wirkungsart wie bei Papaverin. Jedoch hat Cyclandelat eine 3-fach höhere Potenz bei niedrigerer Toxizität. Funcke (1951)[66] bestätigt diese Identität der Wirkungsmechanismen, spricht aber von einer sogar 5-fach höheren Aktivität von Cyclandelat gegenüber Papaverin. Aus diesem

Grunde erscheint es sinnvoll, diese beiden als Vasodilatator betrachteten Geriatrika in der Diskussion über ihren therapeutischen Nutzen zusammenzufassen. Papaverin, ein nicht narkotisches Alkaloid, abgeleitet vom Opium[67], ist ein direkt gefäßerweiterndes Mittel mit Wirkung auf die glatte Muskulatur der größeren Blutgefäße von Gehirn, Coronarien, Peripherie und Lunge. Es erhöht den cerebralen Blutfluß bei Abnahme des cerebralen Gefäßwiderstandes ohne nachgewiesenen Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme des Gehirns[68]. Man vermutet in der klassischen Theorie eine Wirkung von Papaverin als Geriatrikum bei der Cerebralsklerose über eine bessere Versorgung ischämischer Gebiete durch einen erweiternden Einfluß auf Kollateralwege. Papaverin wird vollständig nach oraler Gabe aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, hat eine Halbwertzeit von 90 bis 120 Minuten und wird wahrscheinlich in der Leber metabolisiert.

Tierversuche sowie Studien an Menschen haben gezeigt, daß Papaverin bei parenteraler und oraler Gabe in der Lage ist, die Hirndurchblutung zu steigern[69, 70, 71] und den Betrag der Sauerstoffverfügbarkeit des Gehirns zu erhöhen[70,72]. Ob aber damit auch die effektive Sauerstoffaufnahme im Zerebrum sowie der neuronale Metabolismus entsprechend zunimmt, ist unbekannt. Neben der bekannten Hypothese des Wirkmechanismus von Papaverin auf das organische Psychosyndrom auf dem Boden einer Hirngefäßsklerose über einen vasodilatorischen Effekt[73,74] entwickelten Branconnier und Cole[86] eine weitere interessante Theorie. Neueste Beobachtungen von Obrist[75] lassen es als möglich erscheinen, daß der reduzierte Blutstrom im Senium nicht der Grund sondern die Folge der Hirnatrophie ist. Tomlinson et al.[76] glauben, daß die Arteriosklerose nur in 10 % der Fälle die primäre Ursache der senilen Demenz ist. Diese Angaben würden damit bedeuten, daß eine reine vasodilatatorische Therapie nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle Erfolgsaussichten haben kann. Dies aber würde den überwiegend positiven Ergebnissen der Studien über die therapeutische Wirksamkeit einer Papaverinbehandlung widersprechen. Deswegen diskutieren Branconnier und Cole einen anderen Mechanismus der Papaverintherapie. Duvoisin[77] berichtet,

daß Papaverin zusätzlich zu seinem gefäßerweiternden Effekt in der Lage ist, als Antagonist zu den Effekten von L-Dopa bei der Behandlung des Parkinsonismus zu wirken. Diese Feststellung überrascht nicht, wenn man bedenkt, daß Ernst[78] gezeigt hat, daß Papaverin, ähnlich wie andere strukturell verwandte Substanzen, eine dopaminrezeptorblockierende Wirkung hat. Wie noch ausgeführt wird, hat Papaverin einen Effekt auf das EEG älterer Probanden in dem Sinne, als daß es das Verhältnis der alpha- zur theta-delta-Aktivität erhöht[86,87,89]. Dieses ist als eine Verbesserung typischer psychopathologischer Altersveränderungen im EEG zu werten. Nach Angabe von Branconnier und Cole[86] kann dieser Effekt sowohl durch eine Dopaminrezeptorblockade im limbischen System, analog der Wirkung von Haloperidol[79], als auch durch eine Vasodilatation und einem dadurch bedingten gesteigerten neuronalem Metabolismus[87] hervorgerufen werden. Wie schon in der Diskussion über den therapeutischen Einsatz der Nikotinsäure ausgeführt, würde ein nicht über eine Vasodilatation abgelaufener Wirkungsmechanismus nur den therapeutischen Wert einer Behandlung mit "Vasodilatatoren" erklären können, da nach der klassischen Theorie in ischämischen Gebieten über den erhöhten pCO_2 bereits eine maximale Gefäßerweiterung, die pharmakologisch nicht weiter zu steigern sein soll[93], vorliegt und sklerotische Gefäße auch auf Vasodilatantien nicht ansprechen sollen. Ein indirekter Beweis für oder gegen eine Wirkung der sogenannten Vasodilatatoren über eine reine Gefäßerweiterung läßt sich möglicherweise über einen Vergleich der therapeutischen Effekte von Papaverin und Cyclandelat erbringen, da von beiden als Vasodilatatoren eng verwandten Substanzen nur Papaverin, nicht aber Cyclandelat, auf Grund der chemischen Struktur als Dopaminrezeptorblockierer fungieren kann. Wie im folgenden noch ausgeführt werden wird, konnten aber im Rahmen dieser Arbeit keine grundlegenden Differenzen im Therapieeffekt der beiden Substanzen gefunden werden. Dies bedeutet, daß weiterhin keine Klärung dieser Problematik möglich ist, und der Therapieeffekt der Behandlung mit "Vasodilatatoren" über eine Erweiterung von Kollateralen mangelversorgter Hirnareale, die weder primär noch maximal dilatiert sind, noch eine zu starke

Sklerosierung aufweisen, als daß sie noch reagieren könnten, nicht auszuschließen ist.
Cyclandelat, der Mandelsäureester von 3,5,5-trimethylcyclohexanol, ist genau wie Papaverin ein potenter Vasodilatator mit direkter Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße von Hirn und Extremitäten. Cyclandelat führt zu einer erhöhten Durchblutung des Schädels und des Gehirns[80], erhöht die Blutflußrate der Hirnrinde bei Patienten mit cerebrovasculären Erkrankungen[81,82,83] und steigert das Volumen der zirkulierenden Blutmenge bei Verkürzung der Zirkulationszeit[84]. Auch wurde von einer Reduzierung der Zahl der transienten ischämischen Attacken bei Cerebralsklerose berichtet[85].
Beide als gefäßerweiternde Substanzen angesehene Geriatrika, Papaverin und Cyclandelat, sind in ihrer therapeutischen Einsatzmöglichkeit bei geriatrischen Patienten mit organischem Psychosyndrom auf dem Boden einer cerebralen Arteriosklerose nicht umstritten. Wie bereits ausgeführt,wurde für beide Stoffe eine Wirkung in Form einer Erhöhung der Hirndurchblutung nachgewiesen.

Aufgabe dieser Arbeit ist es nun, die Ergebnisse speziell der klinisch-psychiatrischen Studien der letzten Jahre auf ihre Aussagen bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit einer Behandlung mit Papaverin oder Cyclandelat auf die Symptome cerebrovasculärer Altersabbauerscheinungen hin zu untersuchen.
Allgemein läßt sich sagen, daß die überwiegende Zahl der unter objektivierter placebokontrollierter Doppelblindmethodik entstandenen Arbeiten zu eindeutig positiven Ergebnissen führte.

In einer gut geplanten Doppelblindstudie mit umfangreicher standardisierter Testbatterie behandelten Branconnier und Cole[85] 50 psychisch gesunde Probanden in einem Alter von über 60 Jahren (Durchschnitt 70 bzw. 71 Jahre) mit Symptomen des leichten bis mittelschweren organischen Hirnsyndroms über 2 Monate unter Doppelblindmethode in 2 Gruppen mit 300 mg Papaverin-HCL täglich bzw. einem analogen Placebo. Der Versuch fand unter ambulanten Bedingungen statt.

Umfangreiche reproduzierbare neuropsychologische Tests wurden vor Beginn der Studie, nach 30 und nach 60 Tagen erhoben. Die Testbatterie umfaßte die Auswertung des EEG, der Stimmungslage, der psychomotorischen Fähigkeiten, der Aufmerksamkeit, des Kurzzeitgedächtnisses und des klinischen Gesamteindrucks.
Im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich Therapieerfolge unter Verum im EEG mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen Papaverin und Placebo im Verhältnis der alpha/delta-theta-Aktivität und einer nicht signifikanten Zunahme der alpha bei Abnahme der delta-theta und beta-Aktivität. Weiterhin zeigte sich zu Ende der Studie eine statistisch signifikante Verbesserung unter Verum für die Bereiche Depression und Verwirrung sowie eine signifikante Verbesserung des Kurzzeitgedächtnisses zugunsten der Placebogruppe.
Verschiedene, nicht unbedingt therapieabhängige, Nebenwirkungen wurden sowohl unter Verum- als auch Placebobehandlung beobachtet.
In einer einwandfreien Doppelblindstudie untersuchte Culebras[87] an 20 hospitalisierten geriatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 81,5 Jahren mit einer Demenz auf dem nachgewiesenen Boden der diffusen cerebrovasculären Insuffizienz durch elektroencephalographische Untersuchungen, ob die bekannte vasodilatorische Wirkung von Papaverin mit der daraus resultierenden Erhöhung des Sauerstoffangebotes im Gehirn auch einen Effekt auf den neuronalen Metabolismus hat.
Über 90 Tage erhielten die Probanden zweimal täglich 2 Kapseln Papaverin zu 150 mg bzw. ein Placebo. Zu Beginn der Studie und nach jeweils 15 Tagen wurde neben dem EEG eine umfangreiche klinisch-psychiatrische Untersuchung durchgeführt. Hinzu kamen in 30-tägigem Abstand Laboruntersuchungen auf toxische Nebenwirkungen.
In der klinischen Untersuchung zeigten 6 der 9 in der Auswertung verbleibende Probanden der Verumgruppe eine Verbesserung ihrer Symptome, 3 blieben unverändert, wohingegen in der Placebogruppe nur 1 Patient Verbesserungen zeigte. Statistisch signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Im EEG zeigte sich in der Verumgruppe eine Verschiebung der elektrischen Aktivitäten vom Delta-Theta zum Alpha-Rhythmus. Am 15. Tag zeigte sich eine Zunahme der Alpha-Aktivität um 3,5 % über dem Ausgangswert, am 90. Tag sogar um 6,7 %. Gleichzeitig fand sich eine Abnahme der Aktivität im Delta-Theta-Band um 7,7 %.

In der Placebogruppe fand sich im Vergleich eine Zunahme der Delta-Theta-Aktivität bei der Abnahme der Alpha-Aktivität. Die $Beta_1$ und $Beta_2$-Aktivitäten zeigten nicht so deutliche Unterschiede, jedoch sind leichte Vorteile der Verumtherapie nicht zu übersehen.
Der Autor leitet aus diesen EEG-Veränderungen ab, daß Papaverin einen positiven Effekt auf den Metabolismus der Neuronen hat. Laborveränderungen im Sinne toxischer Nebenwirkungen wurden in dieser Dosierung nicht beobachtet.

Brion und Guérin[88] belegen in einer Vergleichsstudie ohne Doppelblindverfahren an insgesamt 83 geriatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren und verschiedenen Ausfällen von Seiten der Hirndurchblutung einer Therapie mit einer Synthese aus einer biologisch aktiven Form des Vitamin B6 mit Papaverin eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber einer Behandlung mit Papaverin-HCL oder einer Kombinationstherapie von Papaverin mit Pyridoxin.
Da auch keine ausreichende Beschreibung der angewandten Testverfahren stattfand, sind bei dem wissenschaftlich nicht ausreichenden Ansatz dieser Arbeit die Ergebnisse unter Vorbehalt zu betrachten und werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Cole et al.[89] überprüften in einer gekreuzten Doppelblindstudie an 10 gesunden geriatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68 Jahren die Wirkung von Papaverin auf das EEG und verschiedene psychometrische Tests. Die Probanden erhielten je einmal 300 mg Papaverin p.o. bzw. ein analoges Placebo. Jeweils vor der Gabe und 90 Minuten danach wurde das Ruhe-EEG abgeleitet und eine umfangreiche psychometrische Testbat-

terie durchgeführt.
Die Tests für die Stimmungslage, Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und Lösen komplexer Probleme zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich im "Fingersymbol-Einsetzungs-Test" zeigte sich eine signifikante Besserung einfacher kognitiver Funktionen. Im EEG zeigte sich eine deutliche Zunahme der alpha-Aktivität bei einer Abnahme der Aktivität im $Beta_2$-Bereich.
Es fand sich somit keine Korrelation zwischen den psychometrischen Tests und den eindeutigen Verbesserungen der für die intellektuellen Abbauerscheinungen typischen EEG-Veränderungen. Dies mag jedoch auf die nur einmalige Papaverin-Gabe zurückzuführen sein. Unter diesem Aspekt erscheint eine Langzeitstudie sinnvoller.

Feine-Haake et al.[90] behandelten in einem Doppelblindversuch über 16 Wochen je Testgruppe 35 geriatrische Patienten mit einem Durchschnittsalter um 80 Jahre ohne hochgradigen cerebralen Abbau mit 2 mal täglich 1 Kapsel aus 150 mg Papaverin und 50 mg alpha-Aescin-Na bzw. einem identischen Placebo. Alle Probanden waren Frauen mit Symptomen der cerebrovasculären Insuffizienz.
7 von 9 Patienten, die in der Verumgruppe ausfielen, wurden aufgrund von Unverträglichkeiten aus der Studie entlassen.
Die Autoren verzichteten bewußt auf die Anwendung standardisierter psychometrischer Tests, die sie für die Praxis als unbrauchbar erklärten und beschränkten sich auf die Beurteilung von Einzelsymptomen. Inwieweit dadurch jedoch die Validität der Aussage leidet, bleibt zu diskutieren.
Die Beurteilung der Wirkung erfolgte anhand der Überprüfung von Einzelsymptomen wie Schwindel, Ohrengeräusche, Kopfschmerzen, Durchschlafstörungen, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheitszustände und motorische Unruhe, die vor Beginn der Studie, nach 8 und 16 Wochen, mit standardisierten Fragen erfaßt und auf einer 4-gradigen Skala beurteilt wurden.
Die Auswertung erfolgte durch eine statistisch-graphische Dar-

stellung der Gesamtergebnisse ohne Auflistung der Einzelsymptome.

Ob die anschauliche Graphik eine zuverlässige Aussage besitzt, läßt sich nicht überprüfen, da die Autoren keine weiteren Angaben über die Ergebnisse ihrer Studie machten, weshalb der Wert der Studie äußerst kritisch betrachtet werden muß. In der Auswertung zeigte sich bei der Art der Darstellung eine sehr deutliche Überlegenheit der Verumtherapie gegenüber dem Placebo. Als Nebenwirkungen wurden Schwindel und Beschwerden gastrointestinaler Art beobachtet, die in 7 Fällen zum Abbruch der Therapie zwangen.

Rosen[91] vergleicht in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Hydergin mit der von Papaverin an 53 geriatrischen, nicht hospitalisierten, Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 bis 67 Jahren ohne psychotische Symptomatik.
Über 12 Wochen erhielten die Probanden 300 mg Papaverin bzw. 3 mg Hydergin täglich. In regelmäßigen Abständen wurde eine umfangreiche Befunderhebung bezüglich des klinischen Globaleindruckes, des geistigen Zustandes und typischer Symptome des geistigen Altersabbau angestellt.
Hierbei zeigte sich allgemein eine Besserung unter Papaverin-Therapie, die jedoch in der Wirkung der Hydergin-Behandlung eindeutig unterlegen war. Nebenwirkungen wurden bei beiden Therapien nicht beobachtet.
Es bleibt festzuhalten, daß sich unter Papaverin eine mäßige Besserung verschiedener altersspezifischer Symptome zeigte, die jedoch unter Hydergin-Therapie überwiegend stärker ausgeprägt war. Da dieses Ergebnis aber ohne Placebokontrolle erzielt wurde, kann der somit nur relativ zu sehende Erfolg der Papaverin-Behandlung in der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

In einer analogen Arbeit vergleicht auch Nelson[92] die therapeutische Wirksamkeit von Papaverin und Hydergin.

Von 68 ambulanten und hospitalisierten geriatrischen Patienten verblieben nach einer Behandlungszeit von 12 Wochen noch 45 in der Auswertung einer Doppelblindstudie zum Vergleich der Wirksamkeit von Papaverin und Hydergin. Die Probanden mit einem Durchschnittsalter von ca. 78 Jahren zeigten verschiedene Symptome des geistigen Altersabbaus ohne Psychosen oder Hirnschäden. Nach einer 3-wöchigen Leerzeit erhielten die Patienten unter vergleichbaren Bedingungen 300 mg Papaverin oder 3 mg Hydergin täglich. Vor Beginn der Studie und in 3-wöchigem Abstand wurde eine umfangreiche Befunderhebung bezüglich des körperlichen und geistigen Gesamteindruckes sowie ausgewählter typischer Symptome, wie z.B. Verwirrung, Orientierung, Kurzzeitgedächtnis etc., erstellt.
In einer 3-fachen statistischen Auswertung zeigte sich ein überwiegend mittelgradiger Erfolg der Papaverin-Therapie, der jedoch durch die unter Hydergin-Behandlung erzielten Verbesserungen eindeutig übertroffen wurde.
Laborchemisch wurden in beiden Gruppen keine medikamentenabhängige Veränderungen gefunden, als Nebenwirkungen fanden sich unter Papaverin-Therapie in 2 Fällen Übelkeit und in einem Fall Kopfschmerzen und allgemeines Unwohlsein.

Boismare et al.[93] überprüften in einer Vergleichsstudie die Wirkung verschiedener vasoaktiver Stoffe mittels der Rheographie zur Bestimmung des Gefäßwiderstandes an Probanden unterschiedlicher Altersgruppen. Neben der Rheographie von Hirn- und Beinarterien fand das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz unter der Inhalation von 5 % CO_2 mit 95 % O_2, sowie nach der Injektion von 25 mg Nikotinsäure, 40 mg Papaverin oder 10 mg Papaverinadenylat, besondere Beachtung. Dabei kamen die Autoren zu folgenden Beobachtungen:

1. Die Inhalation von 5 % CO_2 mit 95 % O_2 führt bei älteren Probanden zu einer Erhöhung des Rheogramms der Beingefäße bei unverändertem Wert für die Hirngefäße. Puls und Blutdruck blieben stabil.
   Bei jungen Probanden fand sich eine Zunahme der Fläche der Rheographie für die Hirnarterien bei mangelndem Einfluß auf

die Beinarterien. Der Blutdruck erhöhte sich flüchtig, die Pulsfrequenz nahm ab.

2. Die Injektion von 25 mg Nikotinsäure führte bei älteren Probanden zu einer Zunahme der Fläche des Hirnrheogramms bei unverändertem Wert für die Beingefäße. Die Pulsfrequenz blieb stabil, der systolische Blutdruck erniedrigte sich leicht.
   Bei jüngeren Probanden führte die Injektion von 50 mg Nikotinsäure zu einer Zunahme des Hirnrheogramms nach 5 Minuten bei stabilem Wert für die Beinarterien. Weiterhin fand sich eine diskrete Tachycardie bei stabilem RR.

3. Die Injektion von 40 mg Papaverin-CHl führte bei älteren Personen zu einer leichten Zunahme des Rheographiewertes für die Beinarterien. Puls und RR blieben stabil.
   Bei jungen Versuchspersonen führte Papaverin zu einer schnellen passageren Zunahme des Hirnrheogramms bei einer verzögerten Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes. Puls und RR zeigten auch hier keine Veränderung.

4. Die langsame Injektion von 10 mg Papaverinadenylat, entsprechend 5 mg Papaverin, führt bei älteren Probanden zu einer starken Abnahme des Hirngefäßwiderstandes bei einer nur minimalen Zunahme des Extremitätenrheogramms. Pulsfrequenz und Blutdruck bleiben unbeeinflußt.
   Dieselbe Menge Papaverinadenylat führt bei jüngeren Personen bei langsamer i.v.-Injektion zu einer statistisch nicht signifikanten Zunahme des Hirn- und Extremitätenrheogramms. Ein Einfluß auf Puls und Blutdruck zeigte sich nicht.
   Die schnelle Injektion von Papaverinadenylat führte bei alten Probanden zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Hirngefäßwiderstandes nach 15 Minuten und 30 Minuten. Nach 60 Minuten ist der Wert nicht mehr signifikant. Das Beinarterienrheogramm zeigt eine statistisch nicht signifikante Erhöhung.

Bei Versuchsgruppen mittleren Alters fanden sich unter denselben Bedingungen starke Flächenzunahmen im Rheogramm sowohl für die cerebralen als auch peripheren Gefäße. Wie bei den äl-

teren Probanden zeigte sich auch hier eine Abnahme der Pulsfrequenz.
Bei jungen Probanden führt die schnelle Injektion von Papaverinadenylat zu einer deutlichen Zunahme des Rheographiewertes nach 15 Minuten für die Hirnarterien. Auch der periphere Gefäßwiderstand nahm ab. Die Pulsfrequenz zeigte keine statistisch signifikante Beeinflussung.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß, mit Ausnahme von Papaverinadenylat, die untersuchten vasodilatorischen Substanzen (CO_2, Nikotinsäure, Papaverin-HCl) mit zunehmendem Alter eine abnehmende Wirkung zeigten.
Auffällig ist, daß bei alten Versuchspersonen CO_2 nur eine Wirkung auf periphere Gefäße, nicht aber auf cerebrale Arterien, zeigte, was bei jungen Probanden gerade umgekehrt war.
Zur Nikotinsäure ist zu sagen, daß sie bei alten Probanden in nur der halben Dosierung gegenüber derjenigen, die die jungen Personen erhalten haben, eine praktisch gleich gute Wirksamkeit auf die Hirngefäße hat. Dies steht in Übereinstimmung mit den Aussagen in der Diskussion über Nikotinsäure.
Die Wirkung von Papaverin-HCl auf den Widerstand der Hirnarterien zeigte in der Studie, ähnlich wie die von CO_2, eine Abnahme bei zunehmendem Alter der Probanden.
Eine Besonderheit in der Wirkung zeigte der Vasodilator Papaverinadenylat, da er in einer deutlich geringeren Dosierung als Papaverin-HCl (10 mg Papaverinadenylat entsprechend 5 mg Papaverin gegenüber 40 mg Papaverin-HCl) eine besonders im Alter bessere Wirkung speziell auf das Hirnarterienrheogramm zu haben scheint.

Bambasová et al.[94] führten im Anschluß an eine Pilotstudie an 10 weiblichen geriatrischen Patienten, die einen positiven Effekt einer Papaverin-Behandlung anzudeuten schien, eine kontrollierte Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Papaverin und Oxyphyllin durch.
30 Patienten in einem Alter von 52 bis 93 Jahren wurden in 2 Gruppen mit 320 mg Papaverin/die bzw. Oxyphyllin behandelt. Die

Probanden zeigten überwiegend Symptome der arteriosklerotischen Demenz.
In einer umfangreichen psychometrischen Testbatterie zeigten sich Besserungen der Symptome unter Oxyphyllin-Therapie, die jedoch durch den Behandlungserfolg von Papaverin eindeutig übertroffen wurden. Besonders gute Therapieergebnisse wurden auf den Gebieten Ängstlichkeit, Depression, Halluzination, Desorientiertheit, Unruhe, verbale Kommunikation, Verhalten und allgemeine alltägliche Aktivität erzielt.

Heiss et al.[95] weisen in einer interessanten Arbeit objektiv nach, daß Proxazol mit einem angeblich papaverinartigen Wirkungsmechanismus bei cerebrovasculären Störungen selektiv zu einer Durchblutungszunahme in mangelversorgten ischämischen Hirnarealen führt.
Proxazol (3-alpha-phenylpropyl-5-beta diäthylaminoäthyl-1,2,4-oxadiazol-citrat) hat unter anderem eine myogene spasmolytische Aktivität, die nach Silvestrini und Pozzatti (1963) der von Papaverin direkt vergleichbar ist.
23 Patienten in einem Alter von 30 - 79 Jahren mit angiographisch nachgewiesenen cerebrovasculären Störungen, 4 Patienten mit posttraumatischen Hirnläsionen und 2 Patienten mit Hirntumoren wurden in 26 Fällen mit 80 mg Proxazol als Kurzzeitinfusion und in 3 Fällen mit 40 mg Proxazol als i.v.-Injektion behandelt.
Vor und nach Proxazol-Gabe wurde der totale und regionale cerebrale Blutfluß durch intracarotidale 133-Xenon-Injektion szintigraphisch bestimmt. Bezüglich der in diesem Rahmen interessierenden Thematik kamen die Autoren zu folgender Aussage:

Die Hirndurchblutung nahm nach Proxazol-Gabe leicht aber signifikant zu. Dieser Effekt war abhängig von dem Ausmaß der cerebrovasculären Störung. Je höher die Mangeldurchblutung in der Ausgangslage war, desto stärkere therapeutische Hirndurchblutungszunahmen konnten beobachtet werden. Bei der Analyse der regionalen Hirndurchblutung zeigte sich eine selektive Zunahme des Blutdurchflusses in primär niedrig durchbluteten und eine

Abnahme oder Gleichheit in vorher gut durchbluteten Arealen. Die Autoren erklären diese Wirkung von Proxazol mit einem spezifischen papaverinähnlichen Mechanismus, der zu einer Verbesserung der Blutzufuhr in ischämischen Gebieten über angrenzende Kollateralwege führt.
Das Ergebnis dieser Studie kann aber nur unter Vorbehalt in die Diskussion eingehen, da im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden kann, inwieweit Proxazol und Papaverin in ihrem Wirkungsmechanismus tatsächlich identisch sind. Da jedoch analoge Studien über regionale Durchblutungsänderungen in mangelversorgten Hirngebieten unter Papaverin fehlen, muß mit Einschränkungen auf diese Arbeit zurückgegriffen werden.

Gilliss[96] beschäftigte sich in seiner Arbeit mit möglichen Nebenwirkungen einer Papaverintherapie.
Zur Klärung des Widerspruches, daß Papaverin in der 10-jährigen Therapieerfahrung nur selten leichte Nebenwirkungen gastrointestinaler Art zeigte und der Beobachtung von Ronnov-Jessen (1969) und Driemen (1973), daß Papaverin zu Störungen der Leberfunktion führen kann, führte der Autor einen Doppelblindversuch an 61 geriatrischen Patienten über 5 Monate durch.
Hierbei zeigten sich keine laborchemischen Hinweise auf Störungen der Leberfunktion (alkalische Phosphatase, Transaminasen, Bilirubin), so daß eine Hepatotoxizität von Papaverin, soweit sie überhaupt existiert, äußerst selten sein muß.

In einer weiteren Vergleichsstudie untersucht Bazo[97] den therapeutischen Nutzen von Papaverin und Hydergin.
66 geriatrische Patienten in einem Alter von 72 bis 99 Jahren mit "typischen Altersbeschwerden" auf dem Boden der Cerebralsklerose ohne Psychosen oder Hirnveränderungen durch Trauma, Infektion oder Tumor wurden unter Doppelblindmethodik über 12 Wochen mit 300 mg Papaverin oder 3 mg Hydergin täglich behandelt. Eine umfangreiche Beurteilung von typischen Einzelsymptomen, eine Einschätzung des klinischen Gesamteindruckes und des geistigen Zustandes sowie des allgemeinen Ansprechens auf die The-

rapie, wurden mehrfach erhoben und statistisch ausgewertet. Im allgemeinen zeigte sich eine mäßige Besserung verschiedener Einzelsymptome und des Gesamteindruckes unter Papaverin, die jedoch durch die erzielten Erfolge unter Hydergin-Therapie statistisch signifikant übertroffen wurden. Besonders erwähnenswert erscheint die Feststellung des Autors, daß sich die Erfolge der Papaverinbehandlung erst gegen Ende der 12-wöchigen Beobachtungszeit einzustellen schienen. Nebenwirkungen und medikamentenabhängige Laborveränderungen wurden nicht beobachtet.
Da aber auch hier ohne Placebokontrolle vorgegangen wurde, läßt sich nicht sagen, inwieweit die beobachteten Verbesserungen unter der Papaverin-Therapie Behandlungseffekt sind oder nur auf Placeboeffekt und mögliche bessere Pflege während der Studie beruhen.

In einer klinischen Studie ohne Doppelblindverfahren überprüften Choussat et al.[98] an 29 Patienten in einem Alter von 31 bis 85 Jahren (Durchschnitt 65 Jahre) mit Zeichen der cerebrovasculären Insuffizienz auf dem Boden einer Arteriosklerose die Wirksamkeit einer 3-wöchigen Behandlung mit 2 täglichen i.m.-Injektionen von je 80 mg Papaverin-theophyllinyl-propansulfonat. Die klinische Beurteilung erfolgte anhand der Registrierung neurologischer und psychiatrischer Zeichen der Erkrankung vor und nach der Behandlung. Zusätzlich wurde die Beeinflussung der Hirndurchblutung unter der Therapie durch eine szintigraphische Bestimmung mit I^{131} erfaßt. Sowohl klinisch als auch in der radiocirculographischen Darstellung der Hirndurchblutung zeigten sich überwiegend gute Therapieerfolge mit guter Korrelation zwischen den beiden Testverfahren. Bei Personen mit geringerer Ausprägung der Cerebralsklerose zeigte sich allgemein eine bessere Beeinflußbarkeit der Symptome und der verringerten Hirndurchblutung unter der Behandlung. In einem Tierversuch soll nach Angaben der Autoren für den untersuchten direkt musculotropen Vasodilator Papaverin-theophyllinyl-propan-sulfonat eine 2 mal höhere Potenz bei länge-

rer Vasodilatation nicht nur der größeren Arterien, sondern auch der Arteriolen im Vergleich zu Papaverin-HCl nachgewiesen worden sein. Die Autoren beobachteten keine Nebenwirkungen dieser Behandlung.

Die Besonderheit der Arbeit von Stern[99] liegt in der umfangreichen Beurteilung von typischen Einzelsymptomen der cerebrovasculären Insuffizienz durch verschiedene Personen, die mit dem Patienten in engstem Kontakt stehen, so daß ein relativ zuverlässiges Bild über die therapeutische Wirksamkeit von Papaverin auf bestimmte Einzelsymptome entsteht.
In einer gekreuzten Doppelblindstudie über je 8 Wochen, mit einer 1-wöchigen Leerzeit zwischen dem Wechsel, wurden 30 hospitalisierte geriatrische Patienten in einem Alter von 69 bis 91 Jahren mit typischen Symptomen der Cerebralsklerose mit 2 mal täglich 300 mg Papaverin bzw. einem identischen Placebo behandelt.
15 Einzelsymptome aus den 3 Hauptgruppen Angst, Verhaltensstörungen und Depression wurden auf ihre Veränderungen hin durch den Arzt, das Pflegepersonal und Familienangehörige beurteilt. Besserungen zeigten sich in allen Symptomen, bei 13 war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant zu sichern. Besonders eindrucksvoll waren die auf folgenden Gebieten erzielten Verbesserungen unter Verumtherapie: Aggression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, somatische Beschwerden, Unruhe, Gedächtnisschwäche, Verhaltensstörungen, Apathie und Zurückziehung. Nebenwirkungen zeigten sich häufig, waren aber nur leichter Art, wie z.B. Schläfrigkeit, Obstipation und Vertigo.

Zur Überprüfung des therapeutischen Nutzen einer Cyclandelatbehandlung bei cerebrovasculärer Insuffizienz führten Rao et al.[100] eine Doppelblindstudie an 58 geriatrischen Patienten durch. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Morbus Alzheimer, psychiatrischen Erkrankungen, traumatischen, neoplastischen oder infektiösen Hirnschäden. Die Verumgruppe erhielt 1600 mg Cyclandelat in mehreren Dosen täglich über einen Zeitraum von

12 Wochen. Zu Beginn und nach jeweils 4 Wochen wurden die Probanden untersucht auf:

1. Nebenwirkungen
2. Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG)[101]
3. Nurse Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE)[102].

Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß Cyclandelat ein sicheres und effektives Mittel ist bei der Behandlung verschiedener Symptome der Senilität, Voraussetzung ist eine Langzeittherapie von mindestens 8 Wochen, bei der keine Nebenwirkungen beobachtet wurden.
Besserungen fanden sich besonders im SCAG für folgende Symptome:

1. geistige Funktionsstörungen: Verwirrung, Wachsamkeit, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Motivation, Initiative und Desorientiertheit.
2. Stimmung/Affektivität: Depressivität, Selbstfürsorge, Gefühlsunvermögen, Angst, Ermüdbarkeit, Instabilität und Desinteresse an der Umwelt.
3. körperliche Manifestationen: Schwindel und Anorexie.
4. interpersonales Verhalten: unsoziales und unkooperatives Verhalten, Feindseligkeit.

Die NOSIE führte zu keinen eindeutigen Ergebnissen, was die Autoren auf eine mangelnde Eignung dieses Tests für ihr Patientenkollektiv zurückführen.

Von Davies et al.[103] wurde in einer klinischen Studie unter Doppelblindbedingungen der Effekt einer Cyclandelattherapie in einer Dosierung von 1200 mg täglich bei Patienten mit depressiver Symptomatik oder Demenz überprüft. Das psychogeriatrische Patientengut mit einem Durchschnittsalter von über 70 Jahren wurde anhand einer klinischen Beobachtung und einer umfangreichen psychometrischen Testbatterie untersucht.

Soweit in diesem Rahmen interessierend kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß bei den Patienten mit seniler Demenz keine statistisch signifikanten Verbesserungen zugunsten der Verumtherapie zu beobachten waren, im Gegenteil zeigte sich auf 2 Gebieten eine statistisch signifikante Überlegenheit der Placebogruppe. Die Gründe für das Versagen der Verumtherapie jedoch scheinen m.E. in der Auswahl der Probanden zu liegen. Bei einem Durchschnittsalter der Patienten von über 70 Jahren sowie einer Ausprägung des Krankheitsbildes, bis hin zur Demenz, liegt bei einer unvollständigen Beschreibung des Probandengutes die Annahme nahe, daß es sich hier um Symptome mit ausgeprägter Fixierung gehandelt hat.
In einer gekreuzten Doppelblindstudie mit Langzeitbeobachtung über 12 Monate behandelte Hall[104] 21 Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz mit 1600 mg Cyclandelat/die.
Zu Beginn und während der Therapie wurden Verhaltens-, physischer-, neurologischer und psychiatrischer Status erhoben. Ernsthaftere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Statistisch signifikante Besserungen zeigten sich auf den Gebieten Gedächtnis, manuelle Geschicklichkeit und Beherrschung alltäglicher Situationen. Veränderungen in Verhaltensmerkmalen waren unzureichend für eine statistische Auswertung. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich im physischen Bereich, die Intelligenztests zeigten im Gegensatz zur Placebo-Therapie unter Verum keine Veränderungen. Unter Berücksichtigung fehlender Nebenwirkungen bezeichnet der Autor die Cyclandelat-Therapie somit als sicheres und effizientes Mittel zur Behandlung der Cerebralsklerose. Ein Mangel der Arbeit ist jedoch die relativ geringe Probandenzahl, die eine zuverlässige statistische Auswertung kaum zuläßt.

Westreich et al.[105] behandelten 24 Patienten mit durch Ausschlußdiagnose wahrscheinlich gemachter Demenz auf dem Boden der Cerebralsklerose über je 6 Wochen im gekreuzten Doppelblindversuch mit 4 mal täglich 200 mg Cyclandelat (entspr. 800 mg/die) bzw. einem analog erscheinendem Placebo. Neben einer umfassenden körperlichen Untersuchung kamen 6 standardisierte psychologische

Tests zu Beginn, nach 6 und nach 12 Wochen, zur Anwendung. In der statistischen Auswertung zeigte sich die Verumtherapie dem Placebo nicht überlegen. Die negativen Ergebnisse der umfangreichen somatischen und psychologischen Testparameter könnten jedoch durch folgende Fakten beeinflußt worden sein:

1. das hohe Durchschnittsalter von 70,8 Jahren
2. die extreme Ausprägung des Bildes der cerebrovasculären Insuffizienz im Sinne einer Demenz mit entsprechender Fixierung der Symptome und wahrscheinlich irreversiblen organischem Abbau
3. die geringe Dosierung von nur 800 mg Cyclandelat/die
4. die relativ geringe Zahl von nur 24 Probanden, die eine zuverlässige statistische Auswertung kaum zuläßt.

Young et al.[106] führte eine umfassende Langzeitstudie durch, die eine gute Aussagekraft über den tatsächlich zu erwartenden Nutzen einer Cyclandelat-Therapie besitzt. In dieser Arbeit wurden in einem gekreuzten Doppelblindverfahren 21 geriatrische Patienten mit Symptomen der Cerebralsklerose über je 6 Monate mit einer Verumtherapie aus 4 mal 400 mg Cyclandelat täglich bzw. einem Placebo behandelt.
Zu Beginn, nach 6 und nach 12 Monaten, wurden die Probanden auf folgende Merkmale untersucht: allgemeines Verhalten, Fähigkeit selbständig zu essen und sich anzukleiden, Erhaltung der Persönlichkeit, Energie, Aktivität, Kontinenz, Intelligenz nach einer modifizierten "Wechsler Adult IQ Scale" und eine umfassende körperliche, neurologische und psychiatrische Untersuchung. Zusätzlich wurden monatlich EEG, EKG, klinische und psychometrische Beobachtungen durchgeführt. Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen:

1. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.
2. Unter Placebo kam es in beiden Gruppen entsprechend der Progredienz des Leidens zu einer weiteren Verschlechterung

des Krankheitsbildes, jedoch nicht unter Verumtherapie.

3. Keine Änderungen wurden in den neurologischen Untersuchungen gefunden, was aufgrund des irreversiblen Abbaus auch verständlich erscheint.
4. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich auf den Gebieten allgemeiner körperlicher Zustand und psychiatrischer "Geisteszustand".
5. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verumtherapie wurden gefunden bei den Symptomen: Konstruktive Apraxie, Abstraktionsfähigkeit und ein statistisch nicht signifikanter Trend zur Verbesserung des Gedächtnisses.

Die Autoren bezeichnen die Cyclandelat-Therapie als sichere und effiziente Behandlungsmöglichkeit, da ohne Nebenwirkungen die Progredienz des cerebralsklerotischen Leidens verhindert und eine Reihe von Problemen des täglichen Lebens besser bewältigt werden können.

Judge et al.[107] führten eine Studie durch mit dem besonders interessanten Ansatz, daß es sich bei den Probanden um normale ältere Menschen mit einem Alter von über 65 Jahren handelt, die selbständig in ihrem eigenen Heim leben und im Alltagsgespräch geistig unauffällig erscheinen.
Von 114 geplanten Probanden verblieben 54 (31 Frauen und 23 Männer) im Test, die in der Voruntersuchung leichte geistige Ausfälle zeigten. Im gekreuzten Doppelblindversuch wurden die Probanden über je 1 Monat mit 1200 mg Cyclandelat täglich bzw. einem Placebo behandelt. Zwischen dem Tausch der Verum- und Placebogruppe lag eine einmonatige Leerzeit. Der Therapieerfolg wurde anhand einer umfangreichen psychologischen und psychiatrischen Testbatterie überprüft.
Auffälligerweise erzielten die männlichen Probanden konstant schlechtere Werte als die weiblichen, was auf einen stärkeren geistigen Abbau schließen läßt. Deswegen beschränkten sich die Autoren auf die statistische Auswertung der Ergebnisse bei den 31 weiblichen Testpersonen. Bei diesen Probanden fanden sich

keine signifikanten Unterschiede auf den Gebieten Wortschatz, Gedächtnis und psychiatrische Befragung. Jedoch zeigte sich eine statistisch hochsignifikante Verbesserung der Intelligenz unter Verumtherapie sowie signifikante Unterschiede bei den "Raven's Coloured Progressive Matrices" und eine gerade noch statistisch signifikante Verbesserung bei dem Paarezuordnungs-Lerntest.
Die Autoren betrachten die Verbesserung der Intelligenzleistungen, unter der Annahme, daß es sich bei der Abnahme der Intelligenz im Senium um einen physiologischen Alterungsprozeß handelt, als einen bedeutsamen Therapieeffekt der Cyclandelatbehandlung.
Von Aderman et al.[108] wurden in einem gekreuzten Doppelblindversuch 43 Bewohner eines Altersheimes über je 13 Tage bei einer dazwischenliegenden Leerzeit von 14 Tagen mit 2 mal täglich 200 mg Cyclandelat behandelt bzw. erhielten sie ein analoges Placebo. Zu Beginn vor der Einteilung in analoge Gruppen und nach den beiden Behandlungsperioden wurden 6 standardisierte Testverfahren zur Beurteilung von Wahrnehmungsunvermögen, Gedächtnis und Erkenntnis durchgeführt. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo, jedoch glauben die Autoren,einen positiven Trend zugunsten der Therapie mit Cyclandelat bei Cerebralsklerose erkennen zu können. Nebenwirkungen wurden keine beobachtet.
Ein einschränkender Mangel dieser Arbeit scheint der sehr kurze Therapiezeitraum von nur 13 Tagen sowie die geringe Dosierung von nur 400 mg Cyclandelat/die zu sein.

Birkett[109] erstellte eine Arbeit unter der Fragestellung, ob es bei cerebralsklerotischen, geriatrischen Patienten systematische Differenzen gibt, die ein unterschiedliches Ansprechen auf eine vasodilatorische Therapie begründen.
Unter für diese Fragestellung zulässiger Einfachblindmethodik wurden 24 psychogeriatrische Patienten in einem Alter von über 65 Jahren ohne schizophrene Symptomatik, massive Neurosen oder Hirntumore in der Vorgeschichte in der ersten Woche mit 4 mal

200 mg Cyclandelat täglich und danach mit 4 mal 400 mg Cyclandelat über weitere 3 Wochen behandelt. Anhand einer umfangreichen standardisierten Testbatterie bezüglich der psychiatrischen Symptomatik wurde der Therapieerfolg überprüft. Hierbei fanden sich 11 Probanden in der Gruppe "gebessert" und 5 Probanden in der Gruppe "verschlechtert". Diese beiden Gruppen wurden dann mittels der vor der Behandlung überprüften Meßparameter des Arteriesklerosefragebogens, einer standardisierten Untersuchung des geistigen Status und einer psychiatrischen Anamnese miteinander verglichen. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen in der Beurteilung ihres geistigen Status. Allgemein läßt sich dazu sagen, daß die Patienten mit einer stärker ausgeprägten Verwirrung und Desorientiertheit durch eine vasodilatorische Therapie schlechter zu beeinflussen waren.
Eine statistische Auswertung zeigte für die unter der Therapie verschlechterte Gruppe eine stärkere Desorientiertheit bezüglich Zeit und Person und ein schlechteres Neuzeitgedächtnis am Ende der Studie im Vergleich mit der gebesserten Gruppe. Dies mag auch darauf zurückzuführen sein, daß leichte Therapieeffekte bei stärker ausgeprägten Defiziten statistisch nicht zu erfassen sind.
Als Nebenwirkung fand sich in 2 Fällen ein "Flush" in den ersten 2 Wochen sowie epigastrische Beschwerden und Pyrosis in 2 weiteren Fällen. Ein Patient wurde aufgrund zunehmender Agitiertheit aus der Studie genommen.

Von Rogers et al.[110] wurden in einem gekreuzten Doppelblindversuch und einem gleichzeitig daneben verlaufenden einfachen Doppelblindversuch 31 bzw. 16 überwiegend langfristig hospitalisierte Patienten mit chronischer cerebrovasculärer Insuffizienz in ausgeprägter Form mit Hemiplegie, Pseudobulbärparalyse und zusätzlich verschiedenen weiteren somatischen Erkrankungen über je 1 Monat im gekreuzten bzw. 2 Monate im einfachen Doppelblindversuch mit 4 mal täglich 200 mg Cyclandelat

bzw. einem analogen Placebo behandelt. Neben einfachen Gedächtnis- und Orientierungstests wurden Mobilität, Kontinenz und Sozialverhalten vor Beginn der Studie und in monatlichen Abständen durch das Pflegepersonal nach einem festgelegten Schema beurteilt.
In der Auswertung zeigten sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede. Nebenwirkungen spielten keine Rolle.
Bei den Probanden handelte es sich überwiegend um langfristig hospitalisierte Patienten mit stark ausgeprägten Formen chronischer cerebrovasculärer Insuffizienz neben multiplen Begleitkrankheiten. Dazu wurde auch nur ein relativ grobes Beurteilungsinstrument ohne subtilere psychiatrische Untersuchungen benutzt, so daß m.E. ein negatives Ergebnis vorprogrammiert war.

Mit der Xe-133-Inhalationstechnik untersuchten O'Brien und Veall[111] den Einfluß von Cyclandelat auf die Durchblutung der Hirnrinde.
9 Probanden mit cerebrovasculärer Insuffizienz erhielten nach Bestimmung ihrer kortikalen Clearencerate getrennt für beide Hemisphären in der Frontotemporoparietalregion 1 g Cyclandelat bzw. ein Placebo. 4 bis 6 Stunden später wurden die Messungen wiederholt.
In der Auswertung zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme der Hirndurchblutung um 6,51 $\pm$ 1,55 ml pro 100 g Hirnmasse pro Minute. Es zeigten sich keine Änderungen des arteriellen PCO_2 und des Blutdrucks. Die Autoren kalkulieren zwar einen systematischen Fehler durch die Mitmessung extracerebraler Gewebe mit ein, jedoch bescheinigen sie ihrer Methode eine Zuverlässigkeit für Vergleichsstudien dieser Art.
Interessant erscheint, daß sich eine weite aber nicht systematische intrapersonelle Abweichung zwischen den beiden Hemisphären zeigte, die größer war, als die interpersonelle Varianz. Von großem Wert wäre die Klärung der Frage, ob dies auf unterschiedliche Ausmaße des arteriosklerotischen Befalls zurückzuführen ist, weil darüber eventuell Hypothesen über den unbekannten Wirkungsmechanismus der Cyclandelat-Therapie möglich

wären.

Zwar erbringen die Autoren den einwandfreien Nachweis, daß Cyclandelat die Schädeldurchblutung zu steigern vermag, jedoch verbleiben zwei systematische Fehler der Xe-133-Isotopenmessung insofern, als daß auch die Durchblutung extracranieller Gefäße mitgemessen wird, was die Autoren als zuverlässig bezeichnen. Weiterhin jedoch läßt diese Methode nicht entscheiden, ob Durchblutungssteigerungen der Hirnrinde tatsächlich den primär mangelversorgten Gebieten zugute kommt oder nur in weniger geschädigten Versorgungsgebieten eine Perfusionserhöhung auftritt, was sogar zu einem "steal-Effekt" zu Lasten der mangelversorgten Hirnareale führen könnte. Leider wurde der Beobachtung, daß sich eine große Varianz der Durchblutungssteigerung zwischen den beiden Hemisphären fand, nicht weiter nachgegangen, da sich dadurch eventuell Hypothesen über den Wirkungsmechanismus verifizieren ließen. Würde dabei ein weniger arteriosklerotisch befallenes Areal eine größere Durchblutungssteigerung zeigen, so würde dies die Hypothese der Kritiker der vasodilatorischen Therapie unterstützen, daß sklerotische Gefäße zur weiteren Dilatation nicht in der Lage sind. Im umgekehrten Falle würde gerade dies den Sinn einer solchen Therapie beweisen, sei es durch eine doch mögliche Gefäßdilatation oder aber durch eine haemorheologische Wirkung, die analog der Nikotinsäure vorstellbar wäre.

Ward[112] behandelte 27 geriatrische Patienten in einem Alter von 52 bis 82 Jahren mit verschiedenen Symptomen der cerebralen und peripheren Arteriosklerose bei allgemeiner Senilität über 3 Monate in der Verumgruppe mit 800 mg Cyclandelat in den ersten 4 Wochen und danach mit 400 mg Cyclandelat täglich bzw. einem Placebo. Diese placebokontrollierte Studie fand nicht unter Doppelblindmethodik statt.
Der Autor beobachtete eine überwiegende Besserung der cerebralen Abbausymptomatik. In allen Fällen fand er auch eine Abnahme von Schwindelsymptomen und eine Besserung des Leidens

bei M. Meniere in der Verumgruppe im Gegensatz zum Placebo. Bei den Phänomenen der peripheren Arteriosklerose fand sich eine Abnahme der Symptome bei Claudicatio intermittens und bei raynaudartigen Beschwerden. Auch bei Depressionen fand der Autor ein überwiegendes Ansprechen auf Cyclandelat. In einigen Fällen zeigten auch Patienten, die unfähig waren, sich selbständig anzukleiden oder zu essen, eine Besserung unter Cyclandelat sowie allgemein Unruhe und Schlafinversion abnahmen.
Nebenwirkungen oder ein Einfluß auf den Blutdruck wurden nicht beobachtet.

Es folgt eine tabellarische Zusammenstellung der den heutigen wissenschaftlichen Ansprüchen genügenden Arbeiten über

a) Papaverin
b) Cyclandelat.

a) Papaverin

Lit.	tägl.Dosis mg Papaverin	Therapiedauer	Patientengut	allg.klin. Ergebnis	Besserung der Symptome	andere Meßparameter	Nebenwirkungen
86	3oo	2 Monate	phys.gesund ø Alter 7o J.	X	Depression Verwirrung Kurzzeitgedächtnis	Besserung des Verhältnisses von alpha/delta-theta Aktivität im EEG	verschiedene
87	3oo	9o Tage	hospitalis. dement ø Alter 7o J.	(X)	keine statist. signifikante Änderung	Erhöhung der alpha Senkung der delta-theta-Aktivität	keine
89	3oo als Einmaldosis	------	phys.gesund ø Alter 68 J.	(X)	einfache kognitive Funktion	Zunahme der alpha-Abnahme der $beta_2$-Aktivität	keine
9o	3oo mit 1oo mg Äscin	16 Wochen	ohne hochgrad. cerebral. Abbau ø Alter 8o J.	X	allg. hochsignifikante Besserung ohne Einzelangabe	-	Schwindel gastrointestinale Beschwerden
93	4o mg einm. intravenös	------	a) ältere Prob. b) jüngere			leichte Abnahme des cerebralen Gefäßwiderstandes	Puls und RR blieben stabil
93	1o mg Papaverinadenylat einmal. intravenös	------	ältere Prob. mittleres Alter junge Prob.			bei älteren Prob. deutl. Abnahme des Hirngefäßwiderstandes	Puls und RR blieben stabil
98	2 mal tägl. 8o mg Papavenyl-theophyllinyl-propansulfat i.m.	3 Wochen	cerebralskler. ø Alter 65 J.			radiocirculographisch nachgewiesene Steigerung d. Hirndurchblutung	keine
99	3oo	8 Wochen	cerebralskler. 69-91 Jahre	X	Aggression, Reizbarkeit, Apathie, somat. Beschwerden, Unruhe, Gedächtn. Verhaltensstörung, Zurückziehung		leichte Schläfrigk. Obstipat, Vertigo

b) Cyclandelat

Nr.	Cyclandelat in mg/die	Therapie-dauer	Patientengut	allg.klin. Ergebnis	Besserung der Symptome	andere Parameter	Neben-wirkungen
1oo	16oo	12 Wochen	geriatrisch mit zerebrovasculärer Insuffizienz	X	Verwirrung, Gedächtn. Wachsamkeit,Motivation,Orientierung, Stimmung,Schwindel, Anorexie,Sozialverh.		keine
1o3	12oo	6 Monate	geriatrisch über 7o Jahre mit Demenz oder Depression	-			
1o4	16oo	12 Monate	Cerebralsklerotiker	X	Gedächtnis,manuelle Geschicklichkeit, Beherrschung alltäglicher Situationen		keine
1o5	8oo	6 Wochen	Cerebralsklerotiker ø Alter 7o,8 Jahre	-			
1o6	16oo	6 Monate	Cerebralsklerotiker mit Demenz	X	konstruktive Apraxie Abstraktionsfähigkeit keine Progredienz		keine
1o7	12oo	1 Monat	physisch gesunde über 65-jährige mit leichten geistigen Abbauerscheinungen	(X)	Intelligenzleistungen		
1o8	4oo	13 Tage	ø Alter 82 Jahre	-			keine
11o	8oo	1 Monat	langfristig hospitalisiert mit starker Cerebralsklerose	-			keine
111	1 Gramm Einmaldosis		mit cerebrovasculärer Insuffizienz			deutliche Zunahme d. Hirndurchblutung	

Legende zu Tabelle a) und b):
Zeile 1 Nr. : Nummer der Arbeit in der Zusammenstellung.
Zeile 5 allgemeines klinisches Ergebnis:
X: Besserung beobachtet
-: Kein Therapieerfolg

Zur vasodilatatorischen Therapie mit Papaverin bei cerebrovasculärer Insuffizienz läßt sich sagen, daß alle unter placebokontrollierter Doppelblindmethodik entstandenen Arbeiten zu eindeutig positiven Ergebnissen kamen. Jedoch kann man aufgrund der relativ geringen Zahl klinischer Arbeiten, die direkt die Auswirkung von Papaverin auf die Symptome der Cerebralsklerose untersuchen, lediglich die Aussage treffen, daß die Stimmungslage und das Kurzzeitgedächtnis mit großer Wahrscheinlichkeit positiv zu beeinflussen sind. Ob weitere Einzelsymptome wie z.B. örtliche, zeitliche und personelle Desorientiertheit unter Papaverin ebenfalls gebessert werden, müßte im Rahmen weiterer Studien kontrolliert werden.

Die durchschnittliche therapeutische Dosis betrug 2 mal täglich eine Kapsel Papaverin zu 150 mg, entsprechend 300 mg/die. Die beobachteten Nebenwirkungen einer Papaverinbehandlung waren überwiegend leichter Art und betrafen in erster Linie die Symptome Schwindel und gastrointestinale Beschwerden. Insbesondere sei hier auf die Arbeit von Gillis[96] verwiesen, in der der Autor gegenüber anderen Einzelbeobachtungen nachweist, daß sich keine Anzeichen einer eventuellen Hepatotoxizität von Papaverin finden.
Von besonderem Wert ist weiterhin die Arbeit von Boismare et al.[93], in der die Wirkung verschiedener Vasodilatatoren auf den cerebralen und peripheren Gefäßwiderstand untersucht wird. Soweit in dieser Diskussion interessierend zeigte sich dabei, daß die einmalige i.v.-Injektion von 40 mg Papaverin-HCl bei älteren Probanden zu einer leichten Abnahme des Hirnarterienwiderstandes bei stärkerer Senkung des Widerstandes der peri-

pheren Gefäße führte. Die Injektion von 10 mg Papaverinadenylat, entsprechend 5 mg Papaverin, führte bei älteren Probanden zu einer starken Abnahme des Widerstandes der Hirnarterien bei einer nur geringen Senkung des Widerstandes in der Peripherie. Pulsfrequenz und Blutdruck blieben in beiden Fällen unbeeinflußt. Inwieweit Papaverinadenylat in einer ungleich geringeren Dosierung als Papaverin-HCl auch klinisch überlegen ist, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen auch die Arbeiten von Branconnier und Cole[86], Culebras[87] und Cole et al.[89]. Es ist bekannt, daß bei älteren Patienten das EEG sich in charakteristischer Weise verändert, indem sich eine Verschiebung der elektrocorticalen Aktivitäten aus dem alpha- in den theta-delta-Bereich zeigt[113-117]. Diese Aktivitätsverlangsamung bei älteren Personen steht in einem Zusammenhang mit intellektuellen Abbauerscheinungen, einer Reduktion des cerebralen Blutflusses und des neuronalen Metabolismus[118-121]. Obwohl die Ursachen dieser EEG-Veränderungen unbekannt sind, scheinen vasculäre Veränderungen die ausschlaggebenden Faktoren zu sein. Cerebralsklerotische Patienten zeigen eine signifikant langsamere alpha-Frequenz als normale Personen, unabhängig von der klinischen Manifestation der Arteriosklerose[122].
Obrist et al.[121] berichten von einer hohen Korrelation zwischen der cerebralen Sauerstoffaufnahme und der verlangsamten EEG-Aktivität bei chronischem Hirnsyndrom.
Unter dieser Fragestellung untersuchen die Autoren der 3 Studien den Einfluß einer Papaverinbehandlung sowohl in der Langzeitgabe als auch bei der Arbeit von Cole et al.[89] in Form einer einmaligen Injektion auf die elektrocorticale Aktivität älterer Probanden. Übereinstimmend wurden dabei Besserungen der oben beschriebenen EEG-Veränderungen beobachtet. Wie zuvor schon ausgeführt, sei aber hier nochmal darauf verwiesen, daß nach der Theorie von Branconnier und Cole[86] es nicht gesichert ist, daß diese EEG-Verbesserungen wirklich unbedingt auf eine Erhöhung

der cerebralen Durchblutung und eine Steigerung des neuronalen Metabolismus, wie von Culebras[87] beschrieben, zurückzuführen sein müssen, sondern daß es sich hierbei um einen Effekt einer Dopaminrezeptorblockade im limbischen System durch Papaverin handeln kann. Zur Klärung dieser Frage wären weitere Studien wünschenswert.
Weiterhin sei auf die Arbeit 95 verwiesen, in der Heiss et al. szintigraphisch nachweisen, daß Proxazol, ein nach Angabe der Autoren dem Papaverin vergleichbarer Vasodilatator, bei Patienten mit angiographisch nachgewiesenen cerebrovasculären Störungen die Hirndurchblutung leicht, aber nicht signifikant, zu steigern vermag. Die Besonderheit dieser Studie liegt aber darin, daß die Autoren nachweisen konnten, daß der durchblutungssteigernde Effekt umso größer war, je stärker die cerebrovasculäre Insuffizienz ausgeprägt war. Eine wichtige weitere Feststellung, die für den Nutzen einer vasodilatatorischen Therapie spricht, ist die, daß sich bei der Analyse der regionären Hirndurchblutung eine selektive Zunahme des Blutdurchflusses in primär niedrig durchbluteten Arealen zeigte, wobei der Wert in primär gut durchbluteten Gebieten konstant blieb oder sogar abnahm. Dieses wäre der Beweis, daß es zu einer spezifischen Verbesserung der Durchblutung in mangelversorgten Gebieten unter einer vasodilatatorischen Therapie kommt. Ob dieses aber wirklich auf eine Erweiterung der Kollateralwege mangelversorgter Hirnareale zurückzuführen ist, bleibt dennoch ungeklärt, da analog der Wirkung der Nikotinsäure auch andere Faktoren mitspielen könnten.

Zusammenfassend läßt sich über die Papaverin-Therapie bei cerebrovasculärer Insuffizienz in der Geriatrie sagen, daß es sich nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeiten hierbei um ein adäquates therapeutisches Konzept zur Behandlung der Symptome des Leidens zu handeln scheint. Ob Papaverin als Vasodilatator im Vergleich zu anderen gefäßerweiternden Substanzen oder aber auch anderen therapeutischen Konzepten ein Maximum an Wirksamkeit zu erreichen vermag, läßt sich in diesem Rahmen nicht be-

antworten. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Arbeiten 91, 92 und 97 verwiesen, die als Vergleichsstudien unter Doppelblindverfahren der Papaverinbehandlung zwar Erfolge bescheinigen, aber übereinstimmend feststellen, daß diese durch eine Behandlung mit Hydergin eindeutig übertroffen wurden. Dieser interessanten Feststellung sollte dringend in einer weiteren Arbeit nachgegangen werden.
Auch muß zu diesem Problen nochmals auf die Studie von Boismare et al.[93] hingewiesen werden, in der nach der Gabe von Papaverinadenylat in einer geringeren Dosierung eine stärkere Hirngefäßwiderstandsabnahme als nach Papaverin-HCl verzeichnet wurde. Zu dieser Frage wäre eine Studie wichtig, die unter vergleichbaren Bedingungen den klinischen Effekt verschiedener Substanzen, wie z.B. Papaverin-HCl, Papaverinadenylat, Cyclandelat, Nikotinsäure und Hydergin, untersucht.

Zu den Studien der Abteilung 4 über Cyclandelat, einer als Vasodilatator dem Papaverin direkt vergleichbaren Substanz, mit, wie oben schon ausgeführt, mehrfach höherer Potenz bei geringerer Toxizität, sind die Ergebnisse nicht ganz so eindeutig wie bei den Arbeiten über Papaverin. Positive wie mangelnde Behandlungserfolge halten sich in etwa die Waage. Dabei ist aber zu sagen, daß alle placebokontrollierten Doppelblindstudien, die zu negativen Ergebnissen führten, unter mindestens einem, meist aber sogar mehreren, der folgenden Fehler litten:

1. Die optimale Cyclandelatdosierung sollte 1200, besser noch 1600 mg/die, nicht unterschreiten.
2. Ein Effekt einer solchen Behandlung ist, wie auch in der Arbeit von Birkett[109] ausgeführt, natürlich nur bei solchen Patienten zu erwarten, die noch nicht unter massiveren, irreversiblen, fortgeschrittenen Formen der Demenz leiden. D.h., daß Patienten mit nur leichter Desorientiertheit und geringerem Defizit des Neuzeitgedächtnisses besser durch eine vasodilatatorische Therapie zu beeinflussen sind, als chronisch demente, langfristig hospitalisierte oder sehr alte Pa-

tienten mit stark fixiertem Abbau.

3. Wie in der Arbeit von Rao et al.[100] beschrieben, ist eine Langzeittherapie von mindestens 8 Wochen Voraussetzung für einen klinischen Effekt einer Cyclandelatbehandlung.

Die Arbeiten, die diese aufgeführten Voraussetzungen erfüllen, führten jedoch zu überwiegend guten Behandlungserfolgen. Aber auch hier läßt sich aufgrund der relativ geringen Zahl der verwertbaren Studien kein Trend ablesen, welche Symptome der cerebrovasculären Insuffizienz eine besondere Beeinflußbarkeit durch eine Therapie mit Cyclandelat aufweisen. Lediglich eine bessere Gedächtnisleistung wurde in 2 Arbeiten übereinstimmend beobachtet. Nebenwirkungen wurden äußerst selten gesehen und wenn, dann waren sie in der Regel leichterer Art, wie z.B. ein "Flush" zu Therapiebeginn oder epigastrische Beschwerden.
Von Interesse ist auch die Arbeit von O'Brien und Veall[111], in der szintigraphisch eine statistisch signifikante Zunahme der Hirndurchblutung unter Cyclandelat nachgewiesen wird.
Wie für Papaverin wird auch für Cyclandelat ein Wirkungsmechanismus über eine Erweiterung angrenzender Kollateralen in mangelversorgten Gebieten angenommen, ohne daß dafür der endgültige Beweis vorliegt. Jedoch läßt sich für Cyclandelat zur Zeit keine andere als die ausgeführte Theorie der Vasodilatation finden, da es nicht, wie Papaverin, eine chemische Struktur hat, die eine Blockade von Dopaminrezeptoren im limbischen System möglich erscheinen läßt, auch finden sich keine Hinweise, daß ähnlich wie bei der Nikotinsäure, die eventuell über eine Verbesserung der Mikrozirkulation wirkt, andere Mechanismen eine Rolle spielen könnten. Da aber in den von mir behandelten Studien keine grundlegenden Unterschiede in der Wirksamkeit von Papaverin und Cyclandelat gefunden werden konnten, muß weiterhin die Theorie der Vasodilatation als möglich, wenn nicht sogar als wahrscheinlich, betrachtet werden trotz der oben aufgeführten Widersprüche. Wie bereits ausgeführt, müßte die Wirkung damit über Kollateralwege mangelversorgter Hirnareale, die noch nicht zu sklerotisch sind, um noch reagieren

zu können und auch noch nicht über eine Ischämie maximal dilatiert sind, ablaufen. Der endgültige Nachweis dieses Mechanismus wäre m.E. nur durch eine Hirnaterienangiographie zu führen, wobei es offen bleiben muß, ob das hohe Risiko einer solchen Untersuchung zu diesem Zweck eingegangen werden darf.

4. Piracetam

Die große Zahl der Geriatrika zur Behandlung typischer Altersbeschwerden, die im Rahmen dieser Arbeit nur zum Teil erläutert werden konnten, wird ergänzt durch die psychoaktive Substanz Piracetam (2-oxo-pyrrolidin-1-acetamid).
In der Basisdokumentation des Herstellers (UCB-Chemie, Brüssel) wird die Hypothese einer Aktivierung des Telencephalon durch Piracetam aufgestellt. Den darin angegebenen pharmakologischen Tierversuchen zufolge beschleunigt die Substanz den turn-over der Gehirnphospholipide und die Synthese der Ribonukleinsäure. Es soll das monosynaptische cortico-cortical ausgelöste Potential erhöhen.

Die Substanz wird bei oraler Aufnahme schnell resorbiert und kann in Anbetracht der kurzen Halbwertzeit (4 1/2 Stunden) kaum akkumulieren. Selbst bei sehr hohen Dosen wurde ein Einfluß auf Herz, Kreislauf und Atmung nicht festgestellt.
Als Indikation gibt der Hersteller folgende Gebiete an:
Hirnorganisches Psychosyndrom: chronische Hirnfunktionsstörungen als Folge von altersbedingten hirnorganischen und vasculären Veränderungen, Hirntraumen, Alkoholabusus, weiterhin zur unterstützenden Therapie bei akuten Hirnfunktionsstörungen infolge Hirntraumen, operativen Eingriffen oder Folgezustände der Apoplexie.

Ostrowsky et al.[123] konnten im Tierversuch durch Verabreichung von radioaktiv markiertem Piracetam nachweisen, daß sich die Substanz überwiegend in den Rindenarealen des Groß- und Klein-

hirns anlagert, wodurch dem Präparat besonders bei Funktionsstörungen der Großhirnrinde eine therapeutische Wirksamkeit zugesprochen wird.
Nach Giurgea[124] hat Piracetam als selektiven Angriffspunkt das Telencephalon und erhöht das ATP/ADP-Verhältnis, welches nach Lehmann[125] im Alter normalerweise abnimmt. Nach Trabant[135] wird Piracetam pharmakodynamisch eine Verbesserung der cerebralen Energiebilanz und eine Stimulierung des Energiehaushaltes des Neurons durch Erhöhung der Syntheseaktivität für ATP, Phospholipide und RNS zugesprochen.
Abuzzahab et al.[134] weisen auf die chemische Verwandtschaft von Piracetam mit der gamma-Aminobuttersäure hin, die als mögliche Transmittersubstanz der inhibitorischen Synapsen angesehen wird.

In verschiedenen Tierversuchen[126-132] konnte eine Zunahme von Gedächtnisleistungen und Lernfähigkeit durch die Gabe von Piracetam und anderen chemisch verwandten Substanzen nachgewiesen werden. Die Aufgabe im Rahmen dieser Arbeit ist es, zu zeigen, ob diese psychoaktive Substanz, die keine Ähnlichkeit im Wirkungsmechanismus mit anderen bekannten Psychopharmaka zu besitzen scheint[133], neben einer Reihe anderer Einsatzmöglichkeiten, wie z.B. bei der Defektschizophrenie oder zur Verkürzung der amnestischen Phase nach Elektrostimulation auch als Geriatrikum zur Behandlung des cerebrovasculär bedingten organischen Psychosyndroms, einen therapeutischen Nutzen besitzt.
Abuzzahab et al.[134] behandelten in einer einwandfreien Doppelblindstudie mit sehr umfangreichen reproduzierbaren Meßparametern 56 hospitalisierte Patienten in einem Alter von 65 bis 80 Jahren mit gutem Allgemeinzustand und leichten geistigen Abbauerscheinungen über 2 Monate mit täglich 2400 mg Piracetam bzw. einem Placebo. 49 Probanden verblieben bis zum Ende im Test.
Die therapeutische Wirksamkeit wurde anhand einer sehr umfangreichen psychometrischen Testbatterie zur Überprüfung der all-

gemeinen geistigen Funktionen und des Kurzzeitgedächtnisses analysiert. Hinzu kamen standardisierte klinische Beobachtungen in monatlichem Abstand und Überprüfungen der Laborparameter.
Es fanden sich zwar einzelne statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Verumtherapie, die jedoch von den Autoren als Zufallstreffer interpretiert wurden. Abuzzahab et al.[134] führen das negative Ergebnis ihrer Studie darauf zurück, daß die Patienten im Rahmen ihrer Hospitalisierung durch die soziale Isolation eine signifikante Höhe des organischen Hirndefizits entwickelt haben, so daß die Veränderungen des Gedächtnisses irreversibel geworden sind.
Da keine Nebenwirkungen beobachtet worden sind, erwägen die Autoren auch die Möglichkeit einer Unterdosierung oder zu kurzen Behandlungszeit.
In einer ebenfalls einwandfreien Arbeit mit guten, z.T. auch reproduzierbaren Testverfahren unter Doppelblindmethodik, überprüften Trabant et al.[135] an 40 hospitalisierten Patienten mit Symptomen der chronischen als auch der akuten cerebrovasculären Insuffizienz die therapeutische Wirksamkeit einer Therapie mit 3 mal täglich 2 Tabletten Piracetam zu 800 mg über 6 Wochen. Vor Beginn und nach Abschluß der Behandlung erfolgte für jeden Patienten eine ausführliche Befunderhebung. Folgende Meßparameter kamen zur Anwendung:
klinisch-neurologische und internistische Befunderhebung, Blutuntersuchungen, EEG, Befragung der Patienten hinsichtlich besonderer Zielsymptome der Cerebralsklerose, psychologische Untersuchungen (Zahlennachsprechen, Mosaiktest, Zahlensymboltest, d-2-Test nach Brickenkamp und Beurteilung der Stimmungslage mit Hilfe der Hamburger D-Skala nach v. Kerekjarto).
Abgesehen von einer signifikanten Besserung auf dem 5 %-Niveau bezüglich des Zielsymptoms Kopfschmerz fanden die Autoren keinerlei statistische Unterschiede zwischen Verum und Placebo und kamen somit zu dem Schluß, daß eine Beeinflussung des hirnorganischen Psychosyndroms durch Piracetam nicht zu erwarten ist. Die Verträglichkeit war gut, ernste Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Radmayr[136] behandelte ohne Doppelblindmethodik 40 Probanden im mittleren Lebensalter ohne faßbare organische Erkrankung, die über einen Abfall ihrer Leistungsfähigkeit klagen, über 4 Wochen mit 3 mal täglich 1 Tablette Piracetam zu 400 mg. Vor und nach der Behandlung wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, die neben EEG, Carotis- und teilweise auch Extremitätenrheographie eine "komplette" Blutuntersuchung beinhaltete. Zusätzlich wurde eine psychoexperimentelle Testbatterie, die in etwa einem modifizierten Hawie-Test entsprach, durchgeführt, die Allgemeinbildungs- und Intelligenztests, Unterschiedsfragen, Gemeinsamkeitsempfinden, Rechenaufgaben, einen Zahlenmerktest, den Rorschachtest und einen Zeichentest beinhaltete.
Bis auf einen Fall zeigten alle Probanden einen guten bis zufriedenstellenden Behandlungserfolg.
Als wesentlich wurde vom Autor die Angabe der Probanden betrachtet, daß sie sich auf dem selben Leistungsniveau fühlten wie vor dem Abfall.
Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Ausgehend von der Hypothese, daß die unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeiten über Piracetam auf eine unterschiedliche Dosis-Wirkungsrelation zurückzuführen sind, vergleichen Kretschmar und Kretschmar[137] im placebokontrollierten Doppelblindversuch in zwei Gruppen die Wirkung unterschiedlicher Piracetamdosierungen bei geriatrischen Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz.
Mittels einer in Anlehnung an die Arbeit von Gottfried, Cronholm und Schalling erstellten Rating-Scale für das hirnorganische Psychosyndrom mit 20 Zielsymptomen (u.a. Reizbarkeit, Agitiertheit, Ermüdbarkeit, Merkfähigkeit, depressive Verstimmung, Perseveration, Angst, Konzentration, Orientierung, Schlaf) wurden die Kranken vor und 6 Wochen nach der Therapie beurteilt.
In der ersten Gruppe wurden 178 Kranke mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren mit 3 mal täglich 800 mg Piracetam p.o. bzw. einem Placebo behandelt. In der Auswertung zeigten sich

sowohl in der globalen Beurteilung als auch hinsichtlich der einzelnen Zielsymptome keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo.
In der zweiten Gruppe wurden 78 vergleichbare Kranke mit einem Durchschnittsalter von 73,2 Jahren mit der doppelten Piracetamdosis (3 mal 1600 mg/die) bzw. einem Placebo behandelt. In der Auswertung zeigte sich bei 69 % der Patienten eine Besserung, lediglich 30 % blieben ungebessert gegenüber 69 % in der ersten Gruppe. Für 11 der 20 Zielsymptome fanden sich statistisch signifikante bzw. auffällige Besserungen. Zu nennen wären dabei besonders die Symptome Ermüdbarkeit, Steuerung der Affekte, Gleichgültigkeit, Auffassung, Persevation und Konzentration. Nebenwirkungen wurden auch in der doppelten Dosierung nicht beobachtet.
Dieser guten und bei ihrem Ansatz besonders interessanten Arbeit fehlt leider eine genauere Beschreibung der Rating-Scale, so daß über die Reproduzierbarkeit keine Aussage gemacht werden kann.

In einer umfangreichen Arbeit im gekreuzten Doppelblindversuch mit z.T. reproduzierbaren Meßparametern behandelten Mindus et al.[138] 19 psychisch und somatisch gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren, die lediglich über ein Nachlassen der Gedächtnisleistungen in letzter Zeit klagten, über je 4 Wochen mit einem Placebo bzw. einem Verum. Als Verum wurde 3 mal täglich Piracetam in einer Tagesdosis von 4,8 g gegeben.
Die Befunderhebung erfolgte durch wöchentliche skalierte Selbstbeurteilung der Probanden über ihre Stimmung, Aktivität, Konzentration, Gedächtnis, Angst und Allgemeineindruck sowie einer skalierten Beurteilung durch einen Psychologen über seine Beobachtungen bezüglich Stimmung, Vitalität und Kontaktfähigkeit. Nach jeweils 4 Wochen erfolgte ein halbstrukturiertes Blindinterview über die Themen Wachsamkeit, Vitalität und Angst. Darüber hinaus kam eine reproduzierbare psychometrische Testbatterie aus 8 standardisierten Einzeltests zur Anwendung.

Die Selbstbeurteilung der Probanden zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Verum, die Verum/Placebo-Diskriminierung durch den Psychologen war in 12 von 18 Fällen richtig, die durch den Mediziner in 11 von 16, was einer Signifikanz auf dem 5 %-Niveau entspricht. Die meisten der psychometrischen Tests zur Beurteilung der Funktion der Großhirnrinde jedoch hatten einen eindeutig signifikanten Unterschied zugunsten der Verumtherapie, was die Autoren veranlaßte, Piracetam als sinnvolle Therapie des Leistungsabfalles des nicht psychisch oder organisch erkrankten alternden Menschen zu betrachten, Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.
Als Besonderheit dieser Studie erscheint, daß es sich bei den Probanden um organisch und psychisch gesunde alternde Menschen handelt, die lediglich über einen allgemeinen Leistungsabfall klagen.

In einer für die Auswertung nicht verwertbaren Arbeit von Predescu et al.[139] wurden in einer offenen Studie 35 ambulante und 10 hospitalisierte Patienten mit einem Alter von über 50 Jahren mit einem neurasthenischen Symptomenkomplex aufgrund von cerebrovasculärer Insuffizienz mit nur "neurotischer Intensität" über 40 bis 90 Tage mit 1600 bis 2400 mg Piracetam täglich behandelt. Anhand einer 5-gradigen Skala wurde die Änderung der folgenden Symptome beurteilt: Kraftlosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, mangelhafte Erinnerungsfähigkeit, Reizbarkeit, Depression und Ängstlichkeit.
In fast allen Fällen zeigte sich eine überwiegend mäßige Besserung aller Symptome, was die Autoren veranlaßte, Piracetam als ein effektives Therapeutikum zur Behandlung dieser geriatrischen Symptome zu bezeichnen.
Interessant erschien den Autoren die Feststellung, daß sich bei den Probanden in der 6. Lebensdekade in 90 % eine deutliche bis mäßige Besserung zeigte, wohingegen dies bei den über 60-jährigen nur in 16 % der Fälle und bei den über 70-jährigen gar nicht zu beobachten war.
Nebenwirkungen zeigten sich keine.

Es folgt eine tabellarische Aufstellung der Ergebnisse der hier aufgeführten Arbeiten über Piracetam, soweit sie den heutigen wissenschaftlichen Forderungen entsprechen und unter placebo-kontrollierter Doppelblindmethodik entstanden sind.

Lit	Dosis in mg Piracetam/die	Therapiedauer	Beschreibung der Probanden	allg.klin. Wirkung	Besserung der Symptome	Hinweis	Nebenwirkungen
134	2400	2 Monate	65-80 Jahre, guter Allgemeinzustand, leichter geistiger Abbau	--		evtl.Unterdosierung	keine
135	4800	6 Wochen	chronische und akute cerebrovasculäre Insuffizienz,ø Alter 59 Jahre	--	Kopfschmerz		keine
137	2400	6 Wochen	geriatrische Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz, Alter über 70 Jahre	--		evtl.Unterdosierung	keine
137	4800	6 Wochen	geriatrische Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz,ø Alter über 70 Jahre	X	Ermüdbarkeit, Steuerung der Affekte, Gleichgültigkeit, Auffassung,Perseveration,Konzentration		keine
138	4800	4 Wochen	psychisch und physisch gesund,ø Alter 56 Jahre Klage des Leistungsabfalls	(X)	Tests der corticalen und mentalen Funktionen		keine

Legende:

Zeile 5) allgemeine klinische Wirksamkeit: X: positiver Therapieeffekt beobachtet

--: kein Therapieeffekt beobachtet

Auch zu Piracetam lassen sich aus den vorliegenden Arbeiten keine endgültigen Schlüsse auf die tatsächliche Wirksamkeit einer solchen Behandlung auf die Symptome des geistigen Altersabbaus und auf das hirnorganische Psychosyndrom bei cerebrovasculärer Insuffizienz ziehen. Schlüssig erscheint nur, daß eine Normaldosierung von 2400 mg Piracetam/die für einen geriatrischen Einsatz eindeutig zu gering ist, da alle Arbeiten mit dieser Wirkstoffmenge zu unbestreitbar negativen Ergebnissen führten. Ob damit aber auch der Theorie von Kretschmar[137] zu folgen ist, daß stärkere Ausprägungsgrade der Cerebralsklerose höhere Piracetamdosierungen verlangen und die negativen Ergebnisse mancher Studien direkt auf eine Unterdosierung zurückzuführen sind, kann hier nicht bewiesen werden. Zwar gelingt es Kretschmar und Kretschmar in ihrer Arbeit[137] sehr eindrucksvoll bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv zu zeigen, daß im Gegensatz zu der Dosierung von 2400 mg Piracetam/die, die keinerlei statistisch signifikante Behandlungserfolge hatte, die Verdoppelung der Dosis auf 4800 mg täglich in der statistischen Auswertung der klinischen Ergebnisse eindeutig positive Therapieeffekte bewies. Auf der anderen Seite jedoch fanden Trabant et al.[135] in ihrer Studie bei einer Dosierung von ebenfalls 4800 mg Piracetam/die und einer Behandlungszeit von ebenfalls 6 Wochen an einem Patientengut mit chronischer oder akuter cerebrovasculären Insuffizienz bei einem relativ niedrigen Durchschnittsalter von 59 Jahren trotz umfangreicher z.T. auch standardisierter Testverfahren, abgesehen von einer Besserung des Zielsymptoms Kopfschmerz, keine statistisch signifikanten Therapieerfolge. Mindus et al.[138] konnten wiederum anhand einer sehr umfangreichen psychometrischen Testbatterie nachweisen, daß ein psychisch und physisch gesund erscheinendes Probandenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren, das lediglich über einen Abfall der geistigen Leistungsfähigkeit in der letzten Zeit klagte, nach einem Behandlungszeitraun von 4 Wochen mit 4800 mg Piracetam/die zu statistisch signifikanten Verbesserungen verschiedener Tests über die corticalen

und mentalen Funktionen kam.
Nebenwirkungen wurden unter keiner der benutzten Dosierungen beobachtet, was die Möglichkeit einer weiteren Steigerung der Dosis offenläßt, wodurch nach der oben ausgeführten Theorie von Kretschmar eventuell bessere und eindeutigere Therapieeffekte erreicht werden könnten.
Die Ergebnisse der vorliegenden Studien über die therapeutische Wirksamkeit von Piracetam bei geriatrischen Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Eine zuverlässige Aussage über den Behandlungseffekt dieser Substanz läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt auch aufgrund der relativ geringen Zahl der Studien zu diesem Indikationsgebiet nicht treffen. Die Möglichkeit der Einflußnahme auf verschiedene Symptome der Cerebralsklerose durch eine psychoaktive Therapie dieser Art läßt sich aber nicht von der Hand weisen, ohne daß sichere Angaben gemacht werden können, welche Symptomenbereiche des komplexen Krankheitsbildes einer besonderen Beeinflußbarkeit unterliegen.
Die minimale Dosierung von Piracetam zu dieser Indikation scheint bei 4800 mg täglich zu liegen, wobei zu diskutieren wäre, ob eine weitere Steigerung mit eventuell eindeutigeren Therapieeffekten möglich ist.
Inwieweit fortgeschrittenere Stadien des hirnorganischen Abbaus bei Cerebralsklerose Grenzen der Behandlungsmöglichkeit setzen, kann hier nicht beantwortet werden, jedoch erscheint es logisch, daß frühe Stadien mit nur gestörter Funktion der Neuronen im Gegensatz zu späteren atrophischen Zuständen bei dem beschriebenen Wirkungsmechanismus bessere Therapieerfolge erwarten lassen.

III. Diskussion der Ergebnisse

Ohne an dieser Stelle auf die Philosophie des Alterns eingehen zu wollen, muß jedoch gesagt werden, daß das Altern als ein komplexes Erscheinungsbild zu betrachten ist, dem normalerweise kein Krankheitswert zukommt. Das Altern ist ein notwendiger biologischer Vorgang in der Generationsfolge zur Erhaltung der Art.
Auf der einen Seite ist der alternde Mensch in unserer modernen Leistungsgesellschaft mit dem Stigma der Unproduktivität belegt, welches es ihm selber sehr schwer macht, sich an seine Situation zu gewöhnen, und was gleichzeitig die jüngeren, produktiven Generationen dazu verleitet, den alten Mitbürger an den Rand der Gesellschaft in die soziale Isolation der Altenheime zu drängen. Auf der anderen Seite ist der heutige Mensch nicht bereit, diesen Zustand der reduzierten Leistungsfähigkeit als unabänderlich hinzunehmen, sondern unterliegt der Versuchung, dieses mit einem möglichst geringen Aufwand an Mitteln, wie es durch die moderne Pharmakotherapie angeboten wird, zu ändern, ohne entsprechende ungleich aufwendigere psychosoziale Therapie-Maßnahmen im gleichen Umfang mitzubemühen. Zweifelsohne bot der Vorgang des Älterwerdens in früheren Gesellschaftsformen oder anderen Kulturkreisen nicht die Problematik,wie in unserem europäischen und nordamerikanischen Raum der heutigen Zeit, da die Reduzierung der körperlichen und geistigen Leistungsmöglichkeiten in anderen Kulturen kein Makel an sich bedeutet, sondern jeder Generation, auch der älteren, ein fester sozialer Platz mit sinnvollen Aufgaben zugewiesen wurde. An dieser Stelle kann diese Problematik natürlich nur kurz angeschnitten werden, jedoch erscheint mir die Schaffung eines günstigen "milieu exterieur", d.h. eine ausreichende psychische Stimulierung durch die soziale und emotionale Umwelt, mindestens gleichbedeutend, wenn nicht sogar ungleich wichtiger als die Pharmakotherapie bei der Problematik des Alterns.
Die moderne Medizin ließ in den letzten Jahrzehnten die Lebenserwartung der Bevölkerung explosionsartig ansteigen, wo-

durch sich nicht nur politisch-soziale, sondern auch medizinische Probleme von bisher nicht gekanntem Umfang, wie z.B. in der Onkologie oder in der Behandlung der Arteriosklerose, entwickelten. Zusätzlich zu der laufend steigenden Zahl alter Menschen haben wir gleichzeitig den sozialen Lebensraum dieser Mitbürger ständig verringert, woraus sich die oben erwähnten Probleme ergeben.
Soweit überhaupt möglich, kann das Altern nur in einzelnen Teilaspekten als Krankheitsprozeß betrachtet werden, nämlich nur in Bezug auf einzelne Symptome dieses Geschehens, welche die Lebensqualität des alten Menschen durch überstarke Ausprägungen beeinträchtigt. Für den Rahmen dieser Arbeit seien dazu die Bereiche Involutionsdepression im Alter und das hirnorganische Psychosyndrom bei cerebrovasculärer Insuffizienz erwähnt. Zweifelsohne können diese Altersabbauerscheinungen Krankheitswert gewinnen und damit behandlungsbedürftig werden. Aber gerade hierbei zeigt sich in der Ärzteschaft ein weit verbreiteter therapeutischer Nihilismus und eine Resignation, speziell bei dem Versuch der Behandlung des fälschlicherweise meist als Cerebralsklerose bezeichneten Krankheitsbildes der Hirnarteriosklerose. Dies aber erscheint m.E. auch bei kritischster Grundeinstellung nicht mehr gerechtfertigt, da sich im Rahmen dieser Literaturstudie eine Reihe erfolgversprechender Therapieansätze zeigten.
Primär ist es bei der Behandlung geriatrischer Patienten notwendig sich darüber klar zu werden, daß es entgegen manchen Versprechungen der Pharmaindustrie ("Rückkehr der alten geistigen Frische") kein Allheilmittel in der Geriatrie gibt, welches in der Lage wäre, den biologischen Altersvorgang allgemein zu verhindern, zu verzögern oder in allen seinen Ausprägungen rückgängig zu machen. Vielmehr kann es nur möglich sein, einzelne Symptome des Altersabbaus, welche durch ihren Umfang eine Beeinträchtigung der Lebensqualität mit Krankheitswert erreicht haben, speziell zu behandeln. Diese differenzierte Betrachtungsweise der Problematik der Gerontotherapie ist unbedingt notwendig, um einem therapeutischen

Nihilismus durch übersteigerte Erwartungshaltung vorzubeugen. Dieses bedeutet somit, daß bei der Behandlung eines alternden Patienten zuerst Klarheit darüber geschaffen werden muß, welche Symptome aufgrund welchen Krankheitsgeschehens die Lebensqualität des Patienten reduzieren, um dann eine spezifische Behandlung dieses Geschehens einzuleiten und nicht zweifelhafte "Universalgeriatrika" einzusetzen. Dies müßte mit derselben Selbstverständlichkeit wie die Behandlung der Herzinsuffizienz des alternden Menschen mit Digitalis in der somatischen Geriatrie auch für die psychiatrisch-geriatrische Behandlung gelten, wozu die im Rahmen dieser Literaturarbeit festgestellten Ergebnisse von verschiedenen Veröffentlichungen über einzelne Teilaspekte der geriatrischen Pharmakotherapie dienen können.
Zum heutigen Zeitpunkt läßt sich der Wissensstand über die 5 hier einbezogenen Präparate zur geriatrisch-medikamentösen Behandlung wie folgt zusammenfassen:

ad a) zur Therapie mit procainhaltigen Kombinationspräparaten

Die Procaintherapie ist, wie alle anderen geriatrischen Behandlungskonzepte, kein Allroundmittel zur Einflußnahme auf alle verschiedenen Aspekte des Symptomenkomplexes des Alterns, wie dieses von verschiedenen Seiten propagiert wird[2]. Entsprechend den Studien von MacFarlane[13,14], in denen nachgewiesen wird, daß Procain in vitro als reversibler, rein kompetitiver MAO-Hemmer zu wirken vermag, scheint sich auch klinisch zu bestätigen, daß Procain die Wirkung eines milden Thymoleptikums besitzt. Sein großer Vorteil gegenüber allen anderen bekannten MAO-Hemmern wäre der des reversiblen, rein kompetitiven Hemmungsmechanismusses, der die sonst so gefürchteten Nebenwirkungen einer solchen Therapie vermissen läßt. Jedoch ist Procain von der Potenz her ein ungleich schwächerer MAO-Hemmer als die Thymoleptika vom Typ des Iproniazids, wobei aber zu diskutieren bleibt, ob Procain damit nicht seinen therapeutischen Platz bei der Behandlung leichterer

Altersinvolutionsdepressionen unter dem Aspekt seiner Nebenwirkungsarmut finden könnte.
Ob einige über einen antidepressiven Effekt hinaus beobachtete positive Therapieerfolge klinischer Art unter Procaingabe über einen unbekannten Wirkungsmechanismus zustande kommen oder lediglich im Gefolge der Besserung der Stimmungslage des Patienten durch Procain als Antidepressivum zu sehen sind, kann hier nicht beantwortet werden.
Für die Procainbehandlung gilt, wie wohl für alle anderen geriatrischen Therapiekonzepte auch, daß Behandlungserfolge nur in frühen Stadien des Altersabbaus zu erwarten sind, ehe irreversible, atrophische Hirnschädigungen im Sinne einer senilen Demenz eingetreten sind.

ad b) zur "vasodilatatorischen Therapie mit Nikotinsäure, Papaverin und Cyclandelat bei hirnorganischem Psychosyndrom auf dem Boden der cerebrovasculären Insuffizienz

Die Arteriosklerose, und mit ihr die cerebrale Gefäßsklerose, gehört zu den häufigsten Krankheiten des Menschen. Mit zunehmender Lebenserwartung wird sie zu einem immer größeren medizinischen Problem. Besonderes Interesse gewinnt die Arteriosklerose immer dann, wenn das übliche Maß der Physiosklerose überschritten wird und sich Komplikationen an den Erfolgsorganen einstellen.
Ungefähr jeder 3. bis 4. alte Mensch leidet an einer Hirnarteriosklerose, allgemein aber mißverständlich als Cerebralsklerose bezeichnet, jeder 10. an einer schweren Form bis hin zum apoplektischen Insult. Von den Todesursachen der über 65-Jährigen entfallen in der Bundesrepublik ca. 20 % auf cerebrale Gefäßerkrankungen. Jährlich werden hier ungefähr 240.000 Menschen wegen cerebrovasculärer Insuffizienz behandlungsbedürftig.
Die ersten Anzeichen einer cerebralen Gefäßsklerose liegen meist auf psychischen Gebieten und sind nicht scharf von nor-

malen atrophischen Altersveränderungen zu trennen. Hierzu sind als subjektive Beschwerden die charakteristische Trias quälende Müdigkeit mit Schlafumkehr, dumpfe Kopfschmerzen und unsystematischer Schwindel zu nennen. Psychopathologisch können auch Syndrome auftreten, die auf Herde bestimmter cerebraler Lokalisation zu beziehen sind. Auch affektive Störungen sind typisch für vasculär bedingte Hirninvolutionen. Schlaflosigkeit, nächtliche Unruhe und Verwirrtheit ergänzen das Bild. Das Endstadium mit Entdifferenzierung, Desorientiertheit und motorischer Unruhe deckt sich im wesentlichen mit den anderen Hirnabbauprozessen[140].

Sowohl unter einer Therapie mit nikotinsäurehaltigen Kombinationspräparaten als auch mit Papaverin oder Cyclandelat kam die überwiegende Zahl der hier behandelten Doppelblindstudien, zumindest für nicht zu fortgeschrittene Stadien der Hirnarteriosklerose, zu eindeutig positiven Ergebnissen. Am anschaulichsten konnte für die Nikotinsäuretherapie gezeigt werden, daß die oben beschriebenen Symptome des hirnorganischen Psychosyndroms bei cerebraler Arteriosklerose, insbesondere die Zeichen Schwindel, Schlaf, Kopfschmerz, Stimmungslage und Sozialverhalten in fast allen Studien positiv beeinflußt wurden. Ob Nikotinsäure über einen gefäßaktiven Wirkungsprozeß eine Verbesserung der Nährstoffutilisation oder eine Verbesserung der Mikrozirkulation ihre therapeutischen Effekte entfaltet, kann hier nicht beantwortet werden. Nikotinsäurehaltige Kombinationsgeriatrika müssen somit, ohne daß eine Aussage über die bestmögliche der verschiedenen angebotenen Kombinationen getroffen werden kann, als potente Medikamente zur Behandlung der Symptome der Hirnarteriosklerose betrachtet werden.
Auch Papaverin und Cyclandelat zeigen in den untersuchten Studien positive Therapieeffekte bei der Behandlung geriatrischer Patienten mit cerebrovasculärer Insuffizienz, die jedoch auch aufgrund der geringeren Zahl der verwertbaren Studien keinen so eindeutigen statistischen Trend wie bei der Nikotinsäure erkennen lassen. Jedoch müssen auch diese beiden als Vasodila-

tatoren angesehenen Substanzen als erfolgversprechende Therapiemodelle betrachtet werden. Im Gegensatz zur Nikotinsäure scheinen Papaverin und Cyclandelat ihre Wirkung tatsächlich über einen vasodilatatorischen Effekt auf Kollateralwege mangelversorgter Hirnareale zu entfalten, wobei für Papaverin die Möglichkeit einer zentralen Dopaminrezeptorenblockade noch diskutiert werden muß.
Zusammenfassend läßt sich damit Nikotinsäure als sicher gutes und Papaverin sowie Cyclandelat als wahrscheinlich adäquates Therapiekonzept der Symptome des hirnorganischen Psychosyndroms bei cerebraler Arteriosklerose bezeichnen, ohne daß durch die hier behandelten Studien genaue zuverlässige Aussagen über den tatsächlichen Wirkungsmechanismus zu machen wären.
Auch muß offen bleiben, inwieweit durch diese Therapiemodelle andere, nicht vasculär bedingte Hirninvolutionsprozesse zu beeinflussen sind.
Auch für die "vasodilatatorische" Therapie muß festgehalten werden, daß optimalere Wirkungen natürlich nur bei relativ frühen Stadien der Hirngefäßsklerose zu erwarten sind.

ad c) zur "psychoaktiven" Therapie mit Piracetam

Piracetam, eine Substanz, die wahrscheinlich in der Großhirnrinde direkt ihre Wirksamkeit durch eine Erhöhung der Syntheseaktivität für ATP, Phospholipide und RNS im Neuron, d.h. durch eine Aktivierung und Stimulierung des Energiehaushaltes der Hirnzellen entfaltet, läßt sich aufgrund der Ergebnisse der hier untersuchten, wissenschaftlich verwertbaren Veröffentlichungen sagen, daß es sich auch hierbei um einen erfolgversprechenden Therapieansatz handeln könnte. Endgültige Klärung aber müßte weiteren Arbeiten überlassen bleiben. Die an dieser Stelle behandelten Arbeiten beziehen sich auch auf die Behandlung des arteriosklerotisch bedingten hirnorganischen Psychosyndroms, jedoch wäre m.E. unter der Voraussetzung der tatsächlichen Wirksamkeit von Piracetam eine Klärung von Interesse, ob

auch nicht vasculär bedingte Hirnatrophien bei dem postulierten Wirkungsmechanismus einer Therapie mit Piracetam zugänglich sind.

Diskussion und Ausblick

Betrachtet man die Zahl der Verordnungen pro Patient im Hinblick auf das Alter des Patienten, läßt sich feststellen, daß den meisten älteren Menschen mehr als ein Medikament verordnet wird. Aufgrund der hohen Morbidität an Herzinsuffizienz gehören die Herzglykoside mit 43 % zu den am meisten verordneten Medikamenten, einen nahezu ebenso hohen Prozentrang erreichen allerdings auch die "Geriatrika". In dieser Gruppe sind Stoffe zusammengefaßt, die folgende Wirkungen zeigen oder zeigen sollen: Vasodilatatoren, lipidsenkende Arzneimittel, Arzneimittel zur Ökonomisierung des Zellstoffwechsels und Präparate zur Verbesserung der cerebralen Leistungsfähigkeit. Überprüft man die den Patienten verordnete Medikation, ist häufig nicht festzustellen, warum einem Patienten ein bestimmtes Präparat verordnet wurde.
Wie ein Auszug aus der Kostenaufstellung der RVO-Kassen in Niedersachsen für Medikamente in der ersten Jahreshälfte 1974 zeigt, sind unter den zehn kostenintensivsten Medikamenten drei Präparate gegen cerebralsklerotische Beschwerden aufgeführt. Unter den hundert umsatzstärksten Präparaten sind immerhin elf solcher "Geriatrika". Je nach dem gewählten Firmenpräparat unterscheiden sich die Kosten für eine Medikation um einen Faktor 1o. Demnach werden mit Sicherheit "Geriatrika" in der ärztlichen Praxis sehr häufig verordnet und es werden auch dafür erhebliche wirtschaftliche Aufwendungen gemacht. Im krassen Gegensatz dazu zweifelt fast jeder, der auf seine wissenschaftliche Reputation hält, die Wirksamkeit der "Geriatrika" an. Dies kann sicher nicht nur daher rühren, daß die Werbung für "Geriatrika" häufig unrealistische Versprechungen macht; es sind

auch sehr viele unkontrollierte und unkritische Studien publiziert worden, die einer genaueren Nachprüfung nicht standhalten. Trotzdem muß die Frage, ob "Geriatrika" überhaupt einen klinischen Effekt haben eindeutig mit ja beantwortet werden, zumindest für eine Reihe von Präparaten, für die bei Doppelblindstudien gegenüber Placebo ein nachweisbarer Effekt bei hirnorganischem Psychosyndrom im Alter nachgewiesen werden konnte; die Frage nach der Natur dieses Effektes ist allerdings im Augenblick noch nicht zu beantworten.
Obwohl eine Reihe von Parametern unter einigen "Geriatrika" eine Verbesserung erfährt, darf nicht übersehen werden, daß wir diese Effekte mit Methoden messen, die oft fragwürdig sind. Das gilt vor allem für die Festlegung einer Wirkung aufgrund des klinischen Eindrucks, selbst wenn dieser klinische Eindruck über eine rating scale gemessen wurde oder gemessen werden sollte; diese rating scales sind meist weder an einer repräsentativen Stichprobe standardisiert noch sind sie validiert. Zum Beispiel ist in einigen Doppelblindstudien unter "Geriatrika" eine testpsychologische meßbare Verbesserung der Gedächtnisfunktionen nachgewiesen worden. Aber auch hier sollten die erhaltenen Daten nicht als allzu zuverlässig angesehen werden, da die meisten testpsychologischen Verfahren zur Bestimmung der Gedächtnisfunktion an Hochschulstudenten (Alter zwischen 18 und 3o Jahren) standardisiert worden sind. Nur in seltenen Fällen ist eine Standardisierung von Testverfahren an höheren Altersgruppen durchgeführt worden.
Die Beurteilung der Ergebnisse testpsychologischer Verfahren in Doppelblindstudien wird dadurch zusätzlich erschwert, daß nahezu in jeder Studie eine andere Testbatterie zur Verwendung gelangt, so daß sich die Studien untereinander, auch wenn sie in sich konsistent und valide sind, nicht ohne weiteres vergleichen lassen. Darüber hinaus ist es oft nicht möglich, den Stellenwert der testpsychologisch geprüften Fertigkeit für das

wirkliche Leben des untersuchten älteren Menschen zu beurteilen.
Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus verschiedener "Geriatrika" soll hier nicht kritisch diskutiert werden, doch taucht als wichtiges Problem für Studien die Frage auf, ob ein Behandlungszeitraum, der in der Regel zwischen 3 Wochen und 3 Monaten liegt, für die Beurteilung einer klinischen Wirkung ausreicht. Dazu kommt, daß die Patienten anscheinend den Untersuchern nach Beendigung der Studien aus dem Gesichtskreis verschwinden, da keine der Studien der Frage nachgeht, was geschieht, wenn die Behandlung wieder abgebrochen wird: so bleibt die Frage unbeantwortet, ob eine Krankheit (z.B. Cerebralsklerose) gebessert wird oder ob nur gewisse Leistungsreserven mobilisiert werden, die ein besseres Untersuchungsresultat bewirken. Nicht beantwortet wird außerdem die Frage, ob sich diese Reserven auf längere Zeit mobilisieren lassen oder ob sich der Verlauf der Grundkrankheit durch eine solche Behandlung tatsächlich ändern läßt. Offen bleibt auch die Frage nach der Reproduzierbarkeit einer einmal, sei es erfolgreich oder erfolglos, durchgeführten Studie, da es sich bei den hier referierten Studien ausschließlich um Einzelstudien handelt.

Faßt man das Ergebnis meiner Literaturstudien zusammen, läßt sich ableiten, daß dringend eine Übereinkunft über eine Art Standardvorgehen in der Prüfung der "Geriatrika" erzielt werden muß, die sich auf Auswahl der Patienten, Dauer der Behandlung, gemessene Variablen,Test- und Auswerteverfahren und schließlich auf die Anlage der Studie (offene Studie, Doppelblindstudie gegen Placebo oder Vergleichspräparat) beziehen muß. Weiterhin wäre dringend zu fordern, einzelne,erfolgreich durchgeführte Studien an anderer Stelle zu reproduzieren, damit ein Hinweis auf die Zuverlässigkeit der erhaltenen Resultate erzielt werden kann. Das Ziel eines solchen Vorgehens muß es sein,

allgemein anerkannte Daten über die Wirkung einzelner "Geriatrika" zu erhalten, realistische Erwartungen zu bestätigen und unrealistische Erwartungen an die Wirkung dieser Medikamentengruppe zu widerlegen; wir stehen hier offensichtlich am Beginn einer interessanten Forschungsrichtung.

Literaturverzeichnis

1) Aslan, A. and Rosenziveig, S.: Bull. Rom. Acad. Med. 7: 891, 1946

2) Aslan, A.: A new method for prophylaxis and trearment of aging with Novocaine-Eutropic and rejuvenating effects, Therapie-woche 7: 14, 1956

3) Gericke, Lobb, Pardall: Evaluation of Procaine in Geriatric Patients in an Mental Hospital, J. Clin. Psychopath. 22: 18-33, 1961

4) Kant and Sterne: Evaluation of Chronically Ill Patients Treated for One Year with Procaine, J. Amer. Geriat.Soc. 1o: 4o8-12, 1962

5) May, Ruland, Bylenga and Peppal: Prolonged Procaine Therapy in Geriatric, Psychatric Patients, Geriatrics 17: 161-8, 1962

6) Fee and Clarke: Trial of Procaine in the Aged, Brit. Med. J. 2: 168o-2, 1961

7) Berryman, Forbes, and Simpson-White: Trial of Procaine in Old Age an Chronic Degenerative Disorders, Brit. Med. J. 2: 1683-4, 1961

8) Hirsch, J. A.: A Clinical Trial of Procaine Hydrochloride, Brit. Med. J. 2: 1684-5, 1961

9) Kral, Cahn, Deutsch, Mueller, and Solyom: Procaine (Novocaine) Treatment of Patients with Senile and Arteriosclerotic Brain Diseases, Canad. Med. Ass. J. 87: 11o9-13, 1962

1o) Smigel, Piller, Murphy, Laine, and Gibson: GH3 (Procaine Hydrochloride) Therapy in Aging Institutionalized Patients: An Interim Report, J. Amer. Geront. Soc. 8: 785-94, 196o

11) Long and Gislason: The Effect of Procaine on Orientation, Attention, Memory and Weight of Aged Psychatric Patients, J. Neuropsychat. 5: 186-96, 1964

12) Abrams, Tobin, Gordon, Pechtel, and Hilkevitch: The Effect of a European Procaine Preparation in an Aged Population, J. Geront. 2o: 139-43, 1965

13) MacFarlane: Possible Rationale for Procaine (Gerovital H3) Therapy in Geriatrics: Inhibition of Monoamine Oxidase J. Amer. Geriat. Soc. 21: 414-8. 1973

14) MacFarlane, Besbris Procaine (Gerovital H3) Therapy: Mechanism of Inhibition of Monoamine Oxidase, J. Amer. Geriat. Soc. 22: 365-71, 1974

15) Zdichynec, E.: Kurzmitteilung zur Novocaintherapie- Vorbeugung des vorzeitigen Alterns mittels der Novocaintherapie. ZFA (Dresden), 32, 267-9, 1977

16) Kurland, M.I., and Hayman, M. A: Procaine Derivative for the Treatment of Depression in an Outpatient Population. Psychosomatics. 17: 96-1o2, 1976

17) Jansen, W.: Wirksamkeitsanalyse von Gerigoa-Depot in einer Doppelblindstudie. Med. Welt 27: 1446-8, 1976

18) Zung, W.W., Gianturco, D., Pfieffer, E.: Treatment of Depression in the Aged with Gerovital H3: Clinical Efficacy and Neurophysiological Effects. Psychopharmacol. Bull. 12: 5o-1, 1976

19) Zwerling, Plutchik, Hotz, Kling, Rubin, Grossman, and Siegel: Effects of A Procaine Preparation (Gerovital H3) in Hospitalized Geriatric Patients: A Double-Blind-Study J. Am. Geriatr. Soc. 25: 355-9, 1975

2o) Plutchik, Conte, Lieberman et al.: Reliability and validity of a scale for assessing the functioning of geriatric patients, J. Amer. Gerit. Soc. 18: 491, 197o

21) Plutchik, Conte, Lieberman: Development of a scale (GIES) For assessment of cognitiv and perceptual functioning in geriatric patients, J. Amer. Geriat. Soc. 19: 614, 1971

22) Overall and Gorham: The Brief psychatric rating scale, Psychol. Rep. 1o: 779, 1962

23) Cohen, S., Ditman, K.S.: Gerovital H3 in the Treatment of the Depressed Aging Patient. Psychosomatics. 15: 15-9, 1974

24) Sakalis, G., Gershon, S., and Shopsin, B.: A Trial of Gerovital H3 in Depression During Senility. Curr. Ther. Res. 16: 59-61, 1974

25) Czerwenka-W.H., Maly, J., Quatember, R., und Tschabitscher, H.: Klinische und testpsychologische Untersuchungen mit einem Geriatrikum, Wien. Med. Wochenschr. 12o: 217-24, 197o

26) Arnold und Kohlmann: Wien. Z. Nervenheilk. 4: 1, 1952

27) Brickenkamp, R.: Test d 2, Aufmerksamkeits- Belastungs-Test. Handanweisung, 2. Auflage, Verlag Hogrefe, Göttingen 1967

28) Robinson, Nies, Davis et al.: Aging, monoamines and monoamines-oxidase levels, Lancet 1: 29o, 1972

29) Weil-Malherbe: The biochemistry of affective disorders, in Principles of Psychopharmacologie ed. by W. G. Clark and J. del Giudice. New York, Academic Press, 197o

3o) Kuschinsky : Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, S. 331

31) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart,,1975, S. 294

32) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag,Stuttgart, 1975, S. 25

33) Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, S. 632

34) Scheinberg, P.: Effects of nicotinic acid on cerebral circulation, Circulation 1: 1148-54, 195o

35) Heyck, H.: Der Einfluß der Nikotinsäure auf die Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel bei Cerebralsklerosen und anderen Durchblutungsstörungen des Gehirns, Wien. med. Wochenschr. 74: 226-31, 1962

36) Iino, K., Abe, K., Kariya, S., Kimura, H., et al.: A Controlled Double-Blind Study of dl-Alpha-Tocopheryl Nicotinate (Juvela-Nicotinate®) for Treatment of Symptoms in Hypertension and Cerebral Arteriosclerosis. Jpn. Heart J. 18: 277-83, 1977

37) Miyao, Fujita, Matsuura, Takamatsu, Sano: Metabolism of dl-alpha-tocopheryl nicotinate. International Symposium on Vitamin E, Kyoritsu Shuppan Co Ltd, Tokyo, 16-29, 1972

38) Wallerstein, P.V. und Kronenwerth, D.: Klinische Erfahrungen mit Vasotherolip bei cerebraler Frühinsuffizienz. Fortschr. Med. 94-8, 1976

39) Benton, A.L.: Der Bentontest. Handbuch, 4. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, 1972

4o) Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener, 3. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, 1964

41) Loos, M. und Rahlfs, V.W. : Planung und Auswertung des kontrollierten klinischen Versuchs (demonstriert am Beispiel einer Wirksamkeitsprüfung von Pentosanpolysulfat und Nikotinsäure bei cerebralen Durchblutungsstörungen) Arzneim. Forsch. 26: 584-91, 1976

42) Chapuis, F.: Der Labyrinthtest. Verlag Hans Huber,Bern, 1959

43) Kellner, H. : Behandlung altersbedingter cerebraler Abbauerscheinungen. Doppelblindversuch mit Juston®. Munch. Med. Wochenschr. 117: 143-6. 1975

44) Bornfleth, G.H. und Lehrach, F.: Bericht über die klinische Prüfung von Juston®. Med. Monatsschr. 29: 22-4, 1975

45) Mémin, Y. und Najean Hueber, E.: Étude a double insu selon une échelle dáppréciation quantitative dún traitement des troubles vasculaires cérébraux chroniques. Therapeutique 49: 6o5-8, 1973

46) Hammerl, H., Kränzl, Ch., Nebosis, G., Pichler, O. und Studler, M.: Über den Effekt einer Kombination von vasoaktiven Substanzen auf den Stoffwechsel und das Rheoenzephalogramm. Wien. klin. Wochenschr. 123: 533-8, 1973

47) Klein, H.: Zur vasoaktiven Kombinationsbehandlung bei cerebraler Gefäßsklerose. Wien. Med. Wochenschr. 123: 14-8, 1973

48) Lehmann, H.E. Ban, T.A., Saxena, B.M.: Nicotinic Acid, Thioridazine, Fluoxymesterone and their Combinations an hospitalized geriatric Patients. A systematic Clinical Study. Can. Psychatr. Assoc. J. 17: 315-2o, 1972

49) Lehmann, H.E., Ban, T.A.: Comparative clinical Studies with psychotropic drugs-ECDEU Progress Report, Verdun, 1963 nicht veröffentlicht

5o) Amthauer, R.: Veränderungen psychischer Leistungen durch ein Pharmakon, das den Stoffwechsel im Gehirn beeinflußt. Wien. klin. Wochenschr. 83: 659-63, 1971

51) Boillat, J.E., Saxena, B.M., Lehmann, H.E., Ban, T.A.: Combined Administration of Thioridazine, Nicotinic Acid, and Fluoxymesterone in the Treatment of geriatric Patients Curr. Ther. Res. 13: 541-4, 1971

52) Ananth, J.V., Deutsch, M., Ban, T.A.: Senilex in the Treatment of geriatric Patients, Curr. Ther. Res. 13: 316-21, 1971

53) Thomae, H.: Psychische Auswirkungen nach Wallerox®-Behandlung im höheren Alter. Med. Klin. 65: 1132-4, 197o

54) Kirchberger, F., Kehl, R., Gutmann, W.: Zur Behandlung cerebraler Ernährungsstörungen. Eine Doppelblindstudie. Med. Welt 27: 1542-6, 1969

55) Oswald, W.D., Müller-Egloff, P., Becker, E. Wilde, M.: Therapeutische Beeinflussung alterstypischer Verhaltensmerkmale durch Wallerox. Beitrag zur psychoexperimentellen Geriatrie. Munch. Med. Wochenschr. 111: 144-8, 1969

56) Dreyer, H., Keussen, M., Wojtek, L.: Erfahrungen mit Cosaldon retard im Doppelblindversuch,Dtsch. Med. J. 2o: 356-8, 1969

57) LaBrecque, D.C., Goldberg, R.I.: A double-blind Study of Pentylenetetrazol combined with Niacin in senil Patients. Curr. Ther. Res. 9: 611-7, 1967

58) Kamimura, M.: The effect of alpha-tocopheryl acetate and alpha-tocopheryl nicotinate on cooling rewarming test by comparison. Vitamins 43: 312, 1971

59) Kamimura, M.: Comparative studies of the effects of alpha-tocopheryl nicotinate and the combination alpha-tocopheryl acetate and nicotinic acid. J. Nutr. Sci. Vitaminol 19: 375, 1973

6o) Quadbeck, G.: Med. Welt: 21o7, 1965

61) Gottstein, U.: Z. ärztl. Fortbild. 56: 797, 1967

62) Gottstein, U.: Med. Welt:715, 1965

63) Quadbeck, G.: Hippokrates 38: 45, 1967

64) Quadbeck: G.: Münch. med. Wochenschr. 1o4: 24, 1962

65) Bijlsma, U.G., Funcke, A.B.H., Tersteege, H.M.: The pharmacology of Cyclospasmol, Archs int. Phasmacodyn. Thér.1-2: 145, 1956

66) Funcke, A.B.H.: Geneesk Gids. 29: 23, 1951

67) National Formulary XII, Washington, American Pharmaceutical Association: 288, 1965

68) Goodman, L.S. Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. 3, Macmillan Company, New York 1965, S. 279

69) McHenry, L.C., Jaffe, M.E., Kawamura, J. et al.: Effect of papaverine in regional blood flow infocal vascular disease, N. Engl. J. Med. 282: 1167, 197o

7o) Meyer, J.S., Teraura, T., Sakamoto, K. et al.: The effect of Pavabid® (oral papaverine) on cerebral blood flow and metabolism in the monkey, Cardiovasc. Res. Cent. Bull. 9: 1o5, 1971

71) Wang, H.S., Obrist, W.D.: Effects of oral papaverine on cerebral bloof flow in normals: Evaluation by the Xenon-133 inhalation technique, Biol. Psychatry, 1976 in Druck

72) Meyer, J.S., Gotoh, F., Gilroy, J. et al.: Inprovement in brain oxygenation and clinical improvement in patients with strokes treated with papaverine hydrochloride, JAMA 194: 957, 1965

73) Jayne, H.W., Scheinberg, P., Rich, M. et al.: The effect of intravenous papaverine HCl on cerebral circulation, J. Clin. Invest. 31: 111, 1952

74) Sathananthan, G.L., Gershon, S.: Cerebral vasodilators: a review in Aging, ed. by S. Gershon and A. Raskin, Raven Press New York, S. 155, 1975

75) Obrist, W.D.: Cerebral physiology of the aged. Influence of circulatory disorders, in Aging and the Brain, ed. by C.M. Gaitz, Plenum Press, New York, S. 117, 1972

76) Tomlinson, B.E., Blessed, G., Roth, M.: Observations on the brains of demented old people, J. Neurol. Sci. 11: 2o5, 197o

77) Duvoisin, R.C.: Antagonism of levodopa by papaverine, JAMA 231: 845, 1975

78) Ernst, A.M.: Experiments with an O-menthylated product of dopamine on cats, Acta Physiol. Phamacol. Neerl. 11: 48, 1962

79) Fink, M.: EEG classification of psychoactive compounds in man: a review and theory of behavioral associations, in Psychopharmacology: A Review of Progress, ed. by D.H. Efron, Public Health Service Publications No. 1836,US Government Printing Office, Washington D.C., S. 497, 1968

8o) Luisada, A.A., Jacobs, R., Bruce, D. et al.: Action of a vasodilator on the circulation of the skull and brain, Vasc. Dis. 3: 2o1, 1966

81) Eichhorn, O.: Effect of cyclandelate on cerebral circulation: a double-blind trial with clinical and radio-circulographic investigations, Vasc. Dis. 2: 3o5, 1965

82) Kuhn, R.A.: Effect of cyclandelate upon cerebral blood flow in patients with stroke, Angiology 17: 422, 1966

83) Fremont, R.E.: Clinical and Plethysmographic observations of the use of cyclandelate in arteriosclerosis, Am. J. of Med. Sci. 247: 182, 1964

84) Ball, J.A.C., Taylor, A.R.: Effect of cyclandelate on mental functions and cerebral blood flow in elderly patients, Brit. Med. J. 3: 525, 1967

85) van der Drift, J.H.A.: Ischemic cerebral lesions, Angiology 12: 4o1, 1961

86) Branconnier, R.J., Cole, J.O.: Effects of Chronic Papaverine Administration on Mild Senile Organic Brain Syndrome. J. Am. Geritr. Soc. 25: 458-62, 1977

87) Culebras, A.: Effect of Papaverin on Cerebral Electrgenesis. Neurology (Minneapolis) 26: 673-9, 1976

88) Brion, S., Guérin, R.: Essais comparatifs de différentes thérapeutiques à visée vasculaire cérébrale. Nouv. Presse Med. 4: 2o35-6, 1975

89) Cole, J.E., Branconnier, R.J., Martin, G.F.: Electroencephalographic and Behavioral Changes Associates with Papaverin. Administration in Healthy Geriatric Subjects. J.Am. Geritr. Soc. 23: 295-3oo, 1975

9o) Feine-Haake, G., Neiss, A., Weinert, W.: Die Behandlung cerebrovasculärer Insuffizienz. Munch. Med. Wochenschr. 117: 1131-2 1975

91) Rosen, H.J.: Mental Decline in the Elderly: Pharmacotherapie (Ergot Alkaloids versus Papaverine) J.Am. Geriatr. Soc. 23: 169-74, 1975

92) Nelson,J.J.: Relieving select symtoms of the elderly, Geriatrics 3o: 133-9, 1975

93) Boismare, F., Streichenberger, G., Paux,G.: Étude rhéographique des effets de différents vasodilatateurs aux niveaux vasculaires encéphaliques et périphériques en fonctions de l`age. Sem. Hop. Ther. 5o: 579-83, 1974

94) Bambasová, E., Bílková, J., Budínská, K.: Papaverine in the Treatment of Geriatric Patients. Act. Nerv. Super. (Praha) 16: 192-3, 1974

95) Heiss, W.-D., Prosenz, P., Bruck, J.: Effect of Proxazole on Total and Regional Cerebral Blood Flow. Arzneimittelforschung 23: 772-5. 1973

96) Gilliss, M.R.: Papaverine - Safety in Use J. Am. Geriatr. Soc. 21: 2oo-1, 1973

97) Albert, J., Bazo: An Ergot Alkaloid Preparation (Hydergine) versus Papaverine in Treating Common Complaints of the Aged: Double-Blind Study. J. Am. Geriatr. Soc. 21: 63-71, 1973

98) Choussat, H., Galley, P. Bonomo, J., Safi, N., Blanquet, P.: Étude clinique et radio-circulographique du Théophyllinyl Propane Sulfonate de Papaverine. Bord. Med. 5: 1935-4o, 1972

99) Stern, F.H.: Management of Chronic Brain Syndrome Secondary to Cerebral Arteriosclersis, with Special Reference to Papaverine Hydrochloride. J. Am. Geriatr. Soc. 18: 5o7-12, 197o

1oo) Rao, D.B., Georgiev, E.L., Paul, P.D., Guzman, A.B.: Cyclandelate in the Treatment of Senile Mental Changes: A Double-Blind Evaluation J. Am. Geriatr. Soc. 25: 548-51, 1977

1o1) Shader, R.I., Harmatz, J.S., Salzman, C.: A new scale for clinical assessment in geriatric populations: Sandoz Clinical Assessment-Geriatric (SCAG), J. Am. Ger. Soc. 22: 1o7, 1974

1o2) Honigfeld, G., Klett, C.: A new scale for measuring improvement in chronic schizophrenia: the Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE), J. Am. Ger. Soc. 23: 169, 1975

1o3) Davies, G., Hamilton, S., Hendrickson, E., Levy, R., Post, F.: The Effect of Cyclandelate in depressed and demented Patients: A controlled Study in Psychogeriatric Patients. Age Ageing 6: 156-62, 1977

1o4) Hall, P.: Cyclandelate in the Treatment of Cerebral Arteriosclerosis J. Am. Geriatr. Soc. 24: 41-5, 1976

1o5) Westreich, G., Alter, M. und Lundgren, S.: Effect of Cyclandelate on Dementia Stroke 6: 535-8, 1975

1o6) Young, J., Hall, P. und Blakemore, C.: Treatment of the Cerebral Manifestations of Arteriosclerosis with Cyclandelate Br. J. Psychatry 124: 177-8o, 1974

1o7) Judge, T.G., Urquhart, A., Blakemore, C.B.: Cyclandelate and Mental Functions: Double-Blind Cross-Over Trial in Normal Elderly Subjects. Age Ageing 2: 121-4, 1973

1o8) Aderman, M., Giardina, W.J. und Koreniowski, S.: Effect of Cyclandelate on Perception, Memory and Cognition in a Group of Geriatric Subjects J. Am. Geriatr. Soc. 2o: 268-71, 1972

1o9) Birkett, D.P.: Vasodilators in Geriatric Psychatry. J. Med. Soc. N.J. 68: 619-23, 1971

11o) Rogers, W.F., Shaikh, V.A.R., Clark, A.N.G.: Cyclandelate in Long Standing Cerebral Arteriosclerosis Gerontol. Clin. (Basel) 12: 88-93, 197o

112) Ward, P.J.: A Clinical Study of a Spasmolytic Agent (Cyclospasmol) in the Treatment of Elderly Arteriosclerotic Patients. Ulster Med. J. 34: 129-36, 1965

113) Obrist, W.D.: The electroencephalogram of normal aged adults, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 6: 235, 1954

114) Obrist, W.D.: Cerebral ischemia and the senescent electroencephalogram, in Cerebral Ischemia, ed. by E. Simonson and T.H. McGavack, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, S. 71, 1964

115) Obrist, W.D., Busse, E.W.: The electroencephalogram in old age, in Applications of EEG in Psychatry ed. by W.P. Wilson, Duke Univ. Press, Durham, N.C., S. 185, 1965

116) Gibbs, F.A., Gibbs, E.L.: Atlas of Electroencephalography, Vol. 2, Addison-Wesley Press, Cambridge, 1950

117) Silverman, A.J., Busse, E.W., Barnes, R.H.: Studies in the process of aging: electroencephalographic findings in 400 elderly subjects: Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 7: 67, 1955

118) David, P.A., Davies, H., Thompson, J.W.: Progressive changes in the human electroencephalogram under low oxygen tension, Am. J. Physiol. 123: 51, 1938

119) Lennox, W.G., Gibbs, F.A., Gibbs, E.L.: The relationship in man of cerebral activity to blood flow and to blood constituents, J. Neurol. Psychiat. 1: 211, 1938

120) Gibbs, F.A., Williams, D., Gibbs, E.L.: Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO_2, blood sugar, and O_2, J. Neurophysiol. 3: 49, 1940

121) Obrist, W.D. Sokoloff, L., Lassen, N.A.: Relation of EEG to cerebral blood flow and metabolism in old age, Electroenceph. Clin. Neuorphysiol. 15: 610, 1963

122) Obrist, W.D., Bisell, L.F.: The electroencephalogram of aged patients with cardiac and cerebral vascular disease, J. Gerontol. 10: 315, 1955

123) Ostrowsky, J., Keil, M., Schraven, E.: Autoradiographische Untersuchung zur Verteilung von Piracetam-14C bei Ratte und Hund, Arzneimittel-Forsch- 25: 589, 1975

124: Giurgea, C.E.: The nootropic approach to the integrative activity of the brain, Condition. Reflex 8: 108, 1973

125) Lehmann, H.E.; National pharmacotherapy in geropsychatry, Papaer read at the 10th International Congress of Gerontology, Jerusalem, 1975

126) Giurgea, C.E., Lefevre, D., Lescrenier, C., David-Remacle, m.: Pharmacological protection against hypoxia-induced amnesia in rats, Psychopharmacologia (Berl.) 20: 160, 1971

127) Giurgea, C.E., Mouravieff-Lesuisse, F.: Pharmacological studies of an elementary model of learning-The fixation of an experience at spinal level: Part I, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 191: 279, 1971

128) Giurgea, C.E., Mouravieff-Lesuisse, F., Lemmans, R.: Correlations electro-pharmacologiques au cours de l'anoxie oxyprivé chez le lapin en respiration libre ou artificielle, Rev. Neurol. (Paris) 122: 484, 197o

129) Mouravieff-Lesuiss, F., Giurgea, C.E.: Influence of electro-shock on the fixation of the experience at spinal level, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 183: 41o, 197o

13o) Mouravieff-Lesiuss, F., Giurgea, C.E.: Pharmacological reactivity of an experimental model of memory: The spinal cord fixation, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 176: 471, 1968

131) Wolthius, O.L.: Experiments with UCB 6215, a drug which enhances acquisition in rats: Its effects compared with amphetamine, Eur. J. Pharmacol. 16: 283, 1971

132) Moyersoons, F., Evraerd, A., Dauby, J., Giurgea, C.E.: A particular pharmacological effect on the propagation of experimental strychnine and penicillin epilepsy, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 179: 388, 1969

133) Piracetam. Données scientifiques et cliniques de base, Publication scientifique éditée à l'intention du corps médical par U.C.B.-Division Pharmaceutique, Bruxelles, et ses filiales.

134) Abuzzahab, F.S., Merwin, G.E., Zimmermann, R.L., Sherman, M.C.: A Double-Blind Investigation of Piracetam (Nootropil) versus Placebo in the Memory of Geriatric Inpatients. Psychopharmacol. Bull. 14: 23-5, 1978

135) Trabant, R., Poljakovic, Z., Trabant, D.: Zur Wirkung von Piracetam bei cerebrovasculärer Insuffizienz. Ther. GGW. 116: 15o4-21, 1977

136) Radmayr, E.: Beeinflussung des Leistungsabfalls im mittleren Lebensabschnitt. Erfahrungen mit Piracetam (Nootropil^{R}) in der fachärztlichen Praxis. Wien. Med. Wochenschr. 126: 527-9, 1976

137) Kretschmar, J.H., Kretschmar, Chr.: Zur Dosis-Wirkungsrelation-Relation bei der Behandlung mit Piracetam. Arzneimittel-Forsch. 26: 1158-9, 1976

138) Mindus, P., Cronholm, B., Levander, S.E., Schalling, D.: Piracetam-induces improvement of mental performance. A controlled study on normally aging individuals. Acta Psychatr. Scand. 54: 15o-6o, 1976

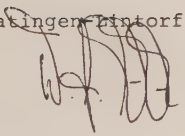
139) Predescu, V., Ciurezu, T., Nica, St.: Utilization of Piracetam (Nootropil) in Elderly with neuasthenic States. Rev. Roum. Med. (Neurolo. Psychatr.) 13: 225-9, 1975

14o) Schulte, W., Tölle, R.: Psychatrie, 4. Auflage, Springer, Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977, S. 278-28o

Die vorliegende Arbeit fertigte ich in den Jahren 1979 bis 1981 während meines Studiums an der Universität Düsseldorf und dem Beginn meiner ärztlichen Tätigkeit an.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Bergener für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und Herrn Dr. rer. nat. C. Hesse für die intensive Betreuung dieser Dissertation.

Ratingen-Lintorf, den 30.11.1981



Lebenslauf

Ich wurde am 4. August 1951 als erstes Kind des Ehepaares Alfred und Elfriede Kukuk in Düsseldorf geboren.

1958 bis 1962 besuchte ich die Grundschule am Hackenbruch in Düsseldorf und wechselte 1962 in das städtische Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf über. Hier erwarb ich 1970 im neusprachlichen Zweig das Abitur.

1970 bis 1972 diente ich als Zeitsoldat im Sanitätsdienst der Bundeswehr.

Aufgrund des Numerus Clausus studierte ich in den Jahren 1972 bis 1974 drei Semester Chemie an der Ruhr-Universität Bochum und 1974 bis 1975 drei Semester Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin.

Zum Wintersemester 1975/76 erhielt ich dann unter Anerkennung von 2 Fachsemestern meine Zulassung zum Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf und legte hier in den folgenden Jahren die ärztlichen Prüfungen ab.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 30. Oktober 1980.

Seit November 1980 bin ich in der von mir angestrebten Fachrichtung als Assistenzarzt an der Klinik für Radiologie und Strahlentherapie des Bethesda-Krankenhauses in Duisburg tätig.